

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 Témouchent- 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

*Evaluation de la cytotoxicité in vitro des extraits
des graines de la plante Peganum harmala L.*

Présenté par :

1. Melle. MADANI Nabahet
2. Melle. TOUMI Raihana
3. Melle. BENDJERID Kaouter

Devant le jury composé de :

Dr. BRIXI GORMAT N	M C A	UAT.B.B (Ain Témouchent)	Présidente
Dr. MOGHTIT F.Z	M C B	UAT.B.B (Ain Témouchent)	Examinatrice
Dr. BENTABET	M C A	UAT.B.B (Ain Témouchent)	Encadreur

Année Universitaire 2023/2024

Remerciement

(وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

Avant tout, nous remercions **le Dieu** le tout-puissant, pour nous avoir donné la force, le courage et la patience de finir ce mémoire.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre chère encadreur **Mme. BENTABET Nesrine**, *Maître de Conférences Classe A à l'université d'Ain Témouchent*, pour sa confiance, ses judicieux conseils, ses jugements critiques, son soutien, ses qualités humaines, nous tenons à lui exprimer toutes nos gratitude.

Nous tenons à remercier **Mme. BRIXI GORMAT N**, *Maître de Conférences Classe A à l'université d'Ain Témouchent*, pour avoir accepté de présider ce jury et nous la remercions également pour sa disponibilité, ses conseils, qu'elle trouve ici notre entière reconnaissance et notre respect profond.

Nous exprimons nos respectueux dévouements à **Mme. MOGHTIT F.Z**, *Maître de Conférences Classe B, à l'université d'Ain Témouchent*, qui nous a fait l'honneur d'avoir accepté de lire et d'examiner notre modeste travail.

Nous tenons aussi à remercier avec gratitude tous nos enseignants, que nous avons eu la chance d'avoir pendant ces 5 ans et qui ont contribué à notre formation, pour chaque mots appris, pour chaque conseil apporté, pour leur patiente et immense soutien.

Nous remercions également **Mr. Drif Ahmed** et **Mme. MEFTAHI Choukria**, responsables des laboratoires pédagogiques (SNV) de l'université d'Ain Témouchent.

A la fin nous tenons à remercier toute personne ayant contribué de prêt ou de loin dans l'élaboration et l'aboutissement de ce travail.

Dédicace

Avec l'aide de Dieu le tout puissant qui m'a éclairé le chemin du savoir, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie à :

Mon cher Père, l'épaule solide, l'œil attentif et compréhensif, mon exemple éternel, et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, aucune expression ne peut traduire le noble sentiment que j'ai à ton égard. Pour son enseignement continu à m'inculquer les vraies valeurs de la vie et pour tes précieux conseils. Je suis qui je suis grâce à toi.

Ma chère mère, la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie, ma mère qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et son soutien qui m'ont donné confiance et courage. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu es dans mon cœur pour toujours.

Que Dieu les protège et que ce travail soit la preuve modeste d'une reconnaissance infinie et d'un profond amour pour eux.

Mes chères sœurs, **Asmaa, Zoulikha, Khadidja, Hanane, Fouzia, Malek**, chacune unique et précieuse, qui ont été mes premières amies, mes confidentes et mes complices. Merci pour votre amour, votre patience et votre encouragement constant. Merci pour le temps que nous avons passé ensemble et les beaux souvenirs, vous êtes ma force et ma joie. Je vous aime.

Ma meilleure amie, **Chahrazed**, pour son soutien et son encouragement, pour tous les moments que nous avons partagés, avec tant de rires, de larmes, de réussites et de défis. Tu es devenue plus qu'une amie, tu es une sœur de cœur, une complice de tous les instants. Que Dieu, le Tout-Puissant, te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

Mes amies, **Nourhene, Bouthaina, Nihed**, pour votre amitié sincère, votre soutien indéfectible et les innombrables moments de joie que nous avons partagé ensemble. Que notre complicité et nos souvenirs communs continuent de nous unir pour toujours.

Mon trinôme, **Nabahet et kaouter**, pour les efforts déployés avec assiduité et persévérance tout au long de ce projet, pour tous les moments mémorables que j'ai partagés avec vous, je vous souhaite une vie remplie de bonheur, de joie et de succès.

Je dédie ce travail à **Moi-même**, pour avoir eu le courage de poursuivre même lorsque les difficultés semblaient imbattables, pour chaque moment de doute surmonté, chaque épreuve traversée, et chaque victoire remportée.

Merci à vous tous !

Raihana

Dédicace

À Allah, le tout puissant, l'omniscient, l'omnipotent

Qui m'a donné la force durant tout mon parcours d'étude et la patience pendant les moments
les plus dures

Qui m'a choisi pour cette mission humanitaire.

A mon très cher père,

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa, j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A ma mère,

Si dieu a mis le paradis sous tes pieds, ce n'est pas pour rien.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire depuis ma naissance.

A mon frère Younes et ma sœur Anfel,

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'amour et l'affection que je porte pour vous, vous m'avez toujours épaulé dans les moments les plus délicats. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de réussite et de sérénité, car vous le méritez.

A toute ma famille,

Merci pour votre soutien et vos encouragements continus.

A ma meilleure amie Zineb,

Les mots me manquent pour exprimer l'amitié qui nous lie, tu es plus qu'une amie, tu es une sœur.

A toute l'équipe de la pharmacie Mohamed Belhadj Nouara,

En particulier mon patron **Mounir Yaakoubi**, qui m'a transmis son savoir, son expérience et qui a été patient avec moi.

A mes binômes Toumi Raïhana et Madani Nabahet,

Merci d'être mes binômes, mes amies, merci pour votre aide et votre travail sérieux, et pour votre soutien, je vous aime mes sœurs.

Kaouter

Dédicace

Je dédie ce travail à :

ALLAH Tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a toujours protégé et guidé sur le droit chemin, qui m'a donné la force pour surpasser toutes les difficultés

Mes chers parents **MADANI Ahmed** et **MEDDAH Zadjia**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond respect, mon éternel amour et ma grande gratitude pour vos énormes sacrifices durant toutes ces années.

Maman, qui a fait du bonheur de ses enfants une priorité et qui a supporté tant de choses pour que, moi et mes frères, ne ressentons pas de manque. Tu nous as comblé de tendresse et de soutien depuis notre enfance et j'espère que ta bénédiction nous accompagnera toujours.

Papa, tu es le parfait exemple de tous les pères honnêtes, respectables et travailleurs. Je te remercie d'avoir assuré qu'on ne manque de rien. Je te remercie d'avoir été présent à chaque petit moment malgré la surcharge de ton travail. Je te remercie de nous avoir tiré vers le haut pour nous ouvrir les portes du monde, nous révéler ses secrets et nous apprendre à être optimistes et à mieux affronter la vie.

Grâce à vous, je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui.

La mémoire de mon grand-père, tu es parti trop tôt et tu me manques tellement mais sache que je ne t'oublierai jamais et que tu resteras toujours dans mon cœur. J'aurais aimé que tu sois présent en ce jour. J'espère que tu es fier de moi là où tu es.

Mes sœurs **Hafsaa, Mouna et Khansa**, les mots ne peuvent décrire mon amour pour vous. Votre place dans ma vie est irremplaçable ; vous êtes un cadeau de Dieu. Merci d'être à mes côtés pour me prêter une épaule sur laquelle pleurer, pour votre soutien unique et pour vos étreintes chaleureuses.

Mes frères **Mohamed et Aziz**, vous êtes une bénédiction, et je suis heureuse et chanceuse de vous avoir. Je vous remercie pour tous les moments où vous avez été à mes côtés.

Ma meilleure amie **Kawther**, on a partagé énormément de souvenirs qui resteront gravés dans ma mémoire à jamais. Nos fous-rires et notre bonne humeur ont su faire face à toutes les épreuves imposées par notre parcours. Je suis reconnaissante de t'avoir dans ma vie.

À tous les membres de ma grande famille, petits et grands. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour, mon respect et ma reconnaissance.

Raihana et Kaouter, mes sœurs et partenaires dans ce projet, qui ont travaillé avec acharnement, m'ont soutenue et ont toujours été présentes quand j'avais besoin d'elles. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié et de notre fraternité et je suis reconnaissante de vous avoir dans ma vie.

À toutes mes amies **Aya, Hanane, Malika, ...**

En témoignage de l'amitié qui nous unit et les souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.

Nabahet

Liste des abréviations

% : Pourcentage

[] : Concentration

°C : Degré Celsius

µl : Microlitre

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiennes

ATP : Adénosine triphosphate

BPAR : Bonnes pratiques agricoles et de récolte

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CoxB-3 : Virus Coxsackie B de type 3

DAT : Transporteur de la dopamine

DiOC6 : Chlorure de 3,3'-Dihexyl-Oxacarbocyanine iodure

DL : Dose létale

FeCl₃ : Chlorure de fer

g : Gramme

H₂SO₄ : Acide sulfurique

Hcl : Hydroxyde chlorure

HCMV : Cytomégalovirus humain

HSV-2 : Virus de l'herpès simplex de type 2

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

K₂HPO₄ : Hydrogénophosphate de potassium

Kcl : Chlorure de potassium

KH₂PO₄ : Dihydrogénophosphate de potassium

KI : Iodure de potassium

LDH : Lactate déshydrogénase

LPS : Lipopolysaccharide

MAO-A : Enzyme monoamine oxydase A

MAO-B : Monoamine oxydase de type B

Mg : Magnésium

mg : Milligramme

ml : Millilitre

mM : Milli mole

NaCl : Chlorure de sodium

NaOH : Hydroxyde de sodium

NF- κ B : Facteur nucléaire kappa B

NH₄OH : : Ammoniaque

nm: Nanomètre

NO : Oxyde nitrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBS : Phosphate Buffered Saline (Le tampon phosphate salin)

PGM : Plantes modifiées génétiquement

pH : Potentiel hydrogène

Rdt : Rendement

Rpm : Tour par minute, rotation par minute

TMRM : Tétraméthylrhodamine méthylesther

TMV : Virus de la mosaïque du tabac

UV : Ultra-violet

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure N°01 : Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations d'acide acétylsalicylique.....	36
Figure N°02 : Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations en extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> L et de l'acide acétylsalicylique	37

LISTE DES PHOTOS

Photo N°01 : Les tiges de <i>Peganum harmala</i> L	14
Photo N°02 : Les feuilles de <i>Peganum harmala</i> L	14
Photo N°03 : La fleur de <i>Peganum harmala</i> L.....	14
Photo N°04 : Les fruits de <i>Peganum harmala</i> L	15
Photo N°05 : Les graines de <i>Peganum harmala</i> L	15

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°01 : Classification des plantes selon le principe toxique.....	08
Tableau N°02 : Les principaux constituants, les effets thérapeutiques et la toxicité de certaines plantes médicinales.....	10
Tableau N°03 : Les résultats du rendement d'extraction des graines de <i>Peganum harmala</i> L..	33
Tableau N°04 : Les résultats de caractérisation des composants chimiques qui sont présents dans les différents extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> L.....	34

Résumé

La plante *Peganum harmala* L, également appelée harmal, est une plante médicinale de la famille des *Zygophyllaceae*, qui est couramment employée dans la médecine traditionnelle algérienne pour ses propriétés médicinales diverses.

Cette étude vise à évaluer la composition phytochimique et la toxicité, *in vitro*, des extraits des graines de *Peganum harmala*.

Les extraits bruts des graines de *Peganum harmala* L ont été obtenus par deux types d'extractions dont la macération et le sous reflux en utilisant de l'eau et un mélange eau/éthanol comme solvants. Le meilleur rendement (30,5 %) a été obtenu avec l'extraction sous reflux en utilisant l'eau comme solvant, tandis que le rendement le plus faible (15 %) a été obtenu avec l'extrait hydroalcoolique sous reflux.

L'analyse phytochimique des extraits des graines de *Peganum harmala* révèle une forte présence d'alcaloïdes, suivie par les coumarines, les stérols et les composés réducteurs. Tandis que les tannins et les saponosides se sont révélés absents.

L'étude de la toxicité réalisée *in vitro* vis-à-vis des globules rouges a confirmé que l'acide acétylsalicylique entraîne une hémolyse des globules rouges dont le taux varie de 90,15 % à 100 mg/mL. En parallèle, les extraits des graines de *Peganum harmala* présentent des taux d'hémolyse plus faibles que l'antiinflammatoire de référence.

Mots clés : *Peganum harmala*, Extraits, Tests phytochimiques, Acide acétylsalicylique, Cytotoxicité.

Abstract

The plant *Peganum harmala* L, also known as harmal, is a medicinal plant in the *Zygophyllaceae* family, which is widely used in traditional Algerian medicine for its various medicinal properties.

The aim of this study was to assess the phytochemical composition and *in vitro* toxicity of *Peganum harmala* seed extracts.

Crude extracts of *Peganum harmala* L seeds were obtained by two types of extraction, maceration and reflux, using water and a water/ethanol mixture as solvents. The highest yield (30.5%) was obtained with the reflux extraction using water as solvent, while the lowest yield (15%) was obtained with the reflux hydroalcoholic extract.

Phytochemical analysis of *Peganum harmala* seed extracts revealed a high presence of alkaloids, followed by coumarins, sterols and reducing compounds. Tannins and saponosides were absent.

The *in vitro* red blood cell toxicity study confirmed that acetylsalicylic acid causes hemolysis of red blood cells, with levels ranging from 90.15% to 100 mg/mL. In parallel, *Peganum harmala* seed extracts showed lower hemolysis rates.

Key words: *Peganum harmala*, Extracts, Phytochemical tests, Acetylsalicylic acid, Cytotoxicity.

ملخص

نبات *Peganum harmala* L، المعروف أيضاً باسم الحرمل، هو نبات طبي من فصيلة *Zygophyllaceae* يستخدم على نطاق واسع في الطب الجزائري التقليدي لخصائصه الطبية المختلفة.

كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التركيب الكيميائي النباتي والسمية في المختبر لمستخلصات بذور *Peganum harmala*.

تم الحصول على المستخلصات الخام من بذور *Peganum harmala* L عن طريق النقع الارتجاعي والاستخلاص باستخدام الماء ومزيج الماء/الإيثانول كمذيبات. وقد تم الحصول على أعلى إنتاجية (30.5%) باستخدام الاستخلاص بالارتجاع باستخدام الماء كمذيب، بينما تم الحصول على أقل إنتاجية (15%) باستخدام المستخلص المائي الكحولي بالارتجاع.

كشف التحليل الكيميائي النباتي لمستخلصات بذور *Peganum harmala* L عن وجود نسبة عالية من القلويدات، يليها الكومارين والستيرولات والمركبات المختزلة. أما العفص والسابونوسيدات فكانت غائبة.

أكدت دراسة سمية خلايا الدم الحمراء في المختبر أن حمض أسيتيل الساليسيليك يسبب انحلال الدم في خلايا الدم الحمراء، بمستويات تتراوح بين 90.15% إلى 100 ملغم/ملتر. وبالتوازي مع ذلك، أظهرت مستخلصات بذور *Peganum harmala* L معدلات انحلال دم أقل.

الكلمات المفتاحية: *Peganum harmala* L، المستخلصات، الاختبارات الكيميائية النباتية، حمض أسيتيل الساليسيليك، السمية الخلوية.

Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des photos

Liste des tableaux

Résumé

Introduction 1

Synthèse bibliographique.....4

1. Les plantes médicinales.....5

1.1. Définition de la plante médicinale.....5

1.2. Origine des plantes médicinales.....5

1.2.1. Plantes sauvages.....5

1.2.2. Plantes cultivées.....6

1.3. Utilisation des plantes médicinales.....6

1.4. Toxicité des plantes médicinales.....7

1.4.1. Types de toxicité.....9

2. Présentation de la plante *Peganum harmala* L.....12

2.1. Historique.....12

2.2. Nomenclature de *Peganum harmala* L.....12

2.3. Répartition géographique.....12

2.4. Classification botanique.....13

2.5. Description botanique.....13

2.6. Parties utilisées du Harmel.....15

2.7. Composition chimique des graines de *Peganum harmala* L.....15

2.8. Utilisation traditionnelle du Harmel.....16

2.8.1. Usage externe du Harmel.....17

2.8.2. Usage interne du Harmel.....17

2.8.3. Autres usages traditionnels.....17

2.9. Utilisation pharmaceutique18

2.9.1. Effets sur le système nerveux.....18

2.9.2. Effet cardiovasculaire.....18

2.9.3. Effet sur le système immunitaire.....19

2.9.4. Effet antidiabétique.....19

2.9.5. Effet anticancéreux	19
2.9.6. Activité abortive.....	20
2.9.7. Effet antidépresseur.....	20
2.9.8. Effet anxiolytique (anti-anxiété).....	20
2.10. Activité biologique.....	20
2.10.1. Activité antioxydante.....	20
2.10.2. Activité antibactérienne.....	21
2.10.3. Activité antivirale.....	21
2.10.4. Activité antifongique.....	22
2.10.5. Activité insecticide.....	22
3. Etude <i>in vitro</i> de la cytotoxicité des graines de <i>Peganum harmala</i>	22
3.1. Test vis-à-vis des organismes unicellulaires	23
3.2. Test vis-à-vis des structures cellulaires spécifiques.....	24
3.3. Test vis-à-vis des globules rouges.....	25
Matériel et méthodes.....	26
1. Matériel végétal.....	27
2. Méthodes.....	27
2.1. Préparation des différents extraits des graines de <i>Peganum harmala</i>	27
2.1.1. Extrait brut aqueux.....	27
2.1.1.1. Extraction par macération.....	27
2.1.1.2. Extraction sous reflux.....	27
2.1.2. Extrait brut eau/éthanol	27
2.1.2.1. Extraction par macération.....	27
2.1.2.2. Extraction sous reflux	28
2.1.3. Le rendement des extraits secs.....	28
2.2. Tests phytochimiques.....	28
2.3. Evaluation de la toxicité, <i>in vitro</i> , des extraits des graines de <i>Peganum harmala</i>	30
2.3.1. Echantillons de sang humain.....	30
2.3.2. Préparation du phosphate buffered saline (PBS).....	30
2.3.3. Préparation de la suspension des globules rouges humaines.....	30
2.3.4. Préparation des extraits végétaux.....	30
2.3.5. Evaluation de l'activité hémolytique des extraits de graines de <i>Peganum harmala</i> vis-à-vis des globules rouges.....	31

Résultats et discussion.....	32
1. Rendement des extraits secs.....	33
2. Tests phytochimiques	33
3. Evaluation de la toxicité des extraits de graines de <i>Peganum harmala</i> vis-à-vis des globules rouges.....	36
Conclusion et perspectives.....	40
Références bibliographiques.....	42



Introduction générale

Introduction générale

Depuis des siècles, les plantes médicinales occupent une place primordiale dans la médecine traditionnelle et moderne. Il s'agit d'une source précieuse de remèdes naturels pour prévenir et traiter diverses affections (Al Qaisi et al., 2021). Ils ont été utilisés dès l'antiquité par des civilisations telles que l'Égypte, la Chine et l'Inde, qui ont élaboré des systèmes de médecine fondés sur les vertus thérapeutiques des plantes (Mrabet., 2023). L'intérêt pour les plantes médicinales ne cesse de croître aujourd'hui, en particulier en raison des effets secondaires parfois graves des médicaments synthétiques et de la montée des résistances bactériennes aux antibiotiques.

D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 80% des populations africaines utilisent la médecine et la pharmacopée traditionnelle pour traiter leurs problèmes de santé (Salhi et al., 2010). Selon Hadjadj et al., (2019), l'Algérie fait partie des pays qui disposent d'une réserve de remèdes à base de plantes, de connaissances et de compétences qui s'inscrivent dans le domaine de la médecine traditionnelle, que ce soit pour l'usage humain ou vétérinaire.

Bien que les plantes médicinales soient couramment utilisées, elles présentent un taux de toxicité différent l'une de l'autre si elles sont mal utilisées. Dans ce contexte, nous avons étudié les graines de *Peganum harmala* L., qui est l'une des plantes médicinales les plus connues dans la médecine traditionnelle (Gökkaya et al., 2023). Bien que *Peganum harmala* soit largement utilisé, peu d'études ont été menées sur les effets toxiques de cette plante sur les cellules humaines *in vitro* (El Alami, 2017). Les connaissances manquantes sont particulièrement inquiétantes étant donné l'utilisation répandue de la plante dans différentes préparations médicinales et la toxicité potentielle liée à ses composés actifs.

Peganum harmala L., communément appelée Harmel, est une espèce très répandue à travers le monde. Elle est originaire des zones arides et semi-arides, des steppes et des sols sableux et légèrement nitrés. Elle est connue pour sa grande quantité en métabolites secondaires. Harmel possède des propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales, antioxydantes, antidiabétiques, antitumorales, anti-leishmanioses ainsi qu'une activité cytotoxique et des effets hépato-protecteurs (Zhu et al., 2022). Toutefois, si elle est mal utilisée, elle peut être extrêmement toxique pour les animaux et l'homme (Saeedehet al., 2022)

C'est dans ce contexte s'inscrit notre étude qui vise à comprendre les mécanismes d'action des extraits de *Peganum harmala* vis-à-vis des globules rouges, ce qui est essentiel pour l'utilisation médicale et l'évaluation des implications potentielles pour la santé. Cette étude fournira également des données scientifiques pertinentes pour orienter les pratiques cliniques et les

Introduction générale

réglementations liées à l'utilisation de *Peganum harmala* dans la médecine traditionnelle et les suppléments alimentaires.

Ce manuscrit est structuré en trois parties :

- La première partie comporte une synthèse bibliographique sur les plantes médicinales et leurs utilisations ainsi qu'une présentation de la plante *Peganum harmala* L, qui regroupe sa classification botanique, sa composition chimique, ses propriétés pharmacologiques et thérapeutiques.
- La seconde comporte la partie expérimentale ou nous avons réalisé : la préparation des différents extraits bruts des graines de *Peganum harmala* L, ainsi que des tests phytochimiques. Nous avons aussi évalué la toxicité de ces extraits vis-à-vis des globules rouges.
- La troisième partie présentera les résultats obtenus qui seront suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.



Synthèse bibliographique

1. Plantes médicinales

L'une des particularités significatives des plantes médicinales réside dans leur aptitude à produire une grande variété de substances naturelles. En effet, en plus des métabolites primaires conventionnels tels que les glucides, protéines, lipides et acides nucléiques, elles accumulent fréquemment des métabolites dits secondaires. Ils représentent une source importante de molécules utilisables par l'homme dans des domaines aussi divers que la pharmacologie ou l'agroalimentaire (**Sofowora, 2010**).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS, 2022**), environ 80 % de la population mondiale compte encore sur les plantes comme principale source de soins de santé de base, tandis que, pour environ 60 % de la population mondiale, la médecine traditionnelle demeure la seule option de soins de santé disponible. Les données de l'OMS révèlent également qu'entre 14 % et 28 % des plantes à travers le monde sont répertoriées pour leurs propriétés médicinales. Des enquêtes menées au début du XXI^e siècle indiquent que 3 % à 5 % des patients dans les pays occidentaux, ainsi que 80 % des habitants des zones rurales des pays en développement et 85 % des populations en Afrique subsaharienne, ont recours aux plantes médicinales comme principale forme de traitement (**Tlili et al., 2019**).

1.1. Définition de la plante médicinale

La plante est un être vivant qui possède un corps naturel de forme végétative, et qui plante ses racines dans les terres pour se nourrir et croître. L'adjectif « médicinale » qualifie ce qui est relatif à la médecine, à la guérison ou au traitement des maladies. Il est souvent utilisé pour décrire des substances, des plantes, des procédures ou des pratiques qui ont des propriétés thérapeutiques ou curatives (**Sofowora, 2010**).

Une plante médicinale est une plante utilisée à des fins médicinales en raison de ses propriétés thérapeutiques. Ces plantes possèdent souvent des composés chimiques actifs qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé humaine (**Boumediou et Addoun., 2017**).

1.2. Origine des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont caractérisées par deux origines à savoir les plantes spontanées dites "sauvages" et les plantes cultivées (**Chabrier, 2010**).

1.2.1. Plantes sauvages

Cette catégorie est parmi les plus anciennes et représente toujours une part importante du marché mondial. Plusieurs facteurs, tels que le type de sol et surtout le climat, influent sur leur

répartition et leur développement (**Chabrier, 2010**). En effet, ces plantes subissent des influences telles que la température, la latitude, l'altitude, la composition du sol, etc. Ces conditions édaphiques en font de véritables réservoirs de caractéristiques génétiques (**Ouedraogo et al., 2021**).

1.2.2. Plantes cultivées

C'est grâce à des techniques de culture standardisées, ces plantes permettent d'obtenir des quantités suffisantes et homogènes de matières premières de haute qualité. En fait, les plantes médicinales sont cultivées conformément aux directives de bonnes pratiques agricoles et de récolte (BPAR) de l'OMS pour les plantes médicinales. Ils conviennent à la culture, à la récolte et à certaines opérations post-récolte des plantes médicinales (**Chabrier, 2010**).

Ces directives peuvent être adaptées aux réglementations existantes dans différents pays. En plus de tous ces avantages qualitatifs, la plantation peut compenser la dispersion ou les différences des populations naturelles. L'importante diversité générée au sein des espèces cultivées, bien que bien inférieure à celle de la flore spontanée, constitue également un répertoire génétiquement spécifique (**Ouedraogo et al., 2021**).

1.3. Utilisation des plantes médicinales

L'importance des plantes médicinales réside non seulement dans leur capacité à soulager les symptômes, mais aussi dans leur contribution à la prévention des maladies. Les composés naturels présents dans ces plantes, tels que les flavonoïdes, les terpènes et les alcaloïdes, ont démontré des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et immunostimulantes (**Mohammadpour et al., 2023**).

En Algérie, notamment, la propagation rapide du COVID-19 a incité la population à se tourner vers les plantes médicinales comme une réponse naturelle face à l'urgence sanitaire. Face à la pénurie de médicaments spécifiques, les habitants ont cherché des alternatives dans la richesse de la flore locale. Une enquête déclarative a révélé que pas moins de 57 plantes sont utilisées en Algérie pour désinfecter l'air et soulager les symptômes liés aux infections respiratoires, marquant ainsi une résurgence de l'intérêt pour les remèdes à base de plantes (**Helali et al., 2020**).

L'importance de ces plantes ne se limite pas seulement à la phytothérapie. Au début du XIXe siècle, l'avènement de la chimie scientifique a marqué un tournant dans l'histoire de la pharmacie, avec la synthèse chimique de médicaments. Malgré cette transition, les plantes conservent une place significative dans la pharmacopée, offrant encore aujourd'hui environ

50 % des molécules utilisées pour traiter le cancer, la grippe et le paludisme. Les plantes médicinales sont exploitées sous différentes formes, que ce soit fraîches, sèches, transformées, extraites ou formulées avec d'autres plantes. L'émergence du génie génétique a ouvert de nouvelles perspectives, permettant la production de médicaments recombinants dans des plantes transgéniques, appelées "planticorps". L'exploitation des plantes génétiquement modifiées (PGM) offrent à l'utilisation de ces végétaux dans la synthèse de molécules complexes, notamment celles difficiles à isoler ou impossibles à produire par synthèse, telles que les anticorps. Les avantages des PGM sont multiples, permettant notamment la production à grande échelle et à moindre coût de vaccins recombinants ou d'anticorps humanisés. Grâce à la technique d'expression transitoire, ces substances peuvent être générées en abondance, et ce, en seulement quelques jours après le transfert d'un gène dans une plante sauvage (**Ouedraogo et al., 2021**). Ces avancées démontrant la diversité des applications des plantes dans la médecine, de la production de médicaments traditionnels à celle des complexes de protéines thérapeutiques, ce qui prouve leur importance continue dans le développement de solutions médicales. Cependant, la modification génétique des plantes n'est pas autorisée dans tous les pays (**Faye et Champey, 2008**)

1.4. Toxicité des plantes médicinales

Une plante est dite toxique lorsqu'elle cause un danger pour la santé que ce soit en raison d'une utilisation inadéquate, de la présence de parties spécifiquement toxiques, ou si la plante dans son ensemble est potentiellement nocive. Avec la croissance constante de l'utilisation des plantes médicinales à travers le monde, il est important de reconnaître que bien que les plantes puissent être bénéfiques pour la santé en raison de leurs principes actifs thérapeutiques, un certain nombre d'entre elles utilisées en phytothérapie sont toxiques. Ces plantes contiennent des substances nocives pour l'homme, dont l'utilisation peut entraîner divers troubles, parfois mortels. Cette classification souligne la nécessité d'une compréhension approfondie des plantes et de leurs propriétés afin d'éviter tout risque pour la santé (**Belghazi et Benbaziz, 2020**).

Cette définition doit tenir compte des facteurs suivants :

- Le lieu de culture de la plante et le moment de sa cueillette, ont une influence sur la concentration des principes actifs et donc sur sa toxicité.
- Les conditions de récolte et de stockage ont une influence sur la qualité des plantes.

Synthèse bibliographique

- L'organe végétal en cause, en effet, le principe actif d'une plante toxique peut être réparti dans toute la plante ou préférentiellement dans une ou plusieurs de ses parties telles que les racines, les tiges, les feuilles et les graines.
- La notion de dose est déterminante : Certaines plantes utilisées à visée thérapeutique peuvent à forte doses, présenter une menace pour la santé de l'homme.
- Type de contact entre la plante et l'homme : Ingestion, projection, oculaire, contact cutanéomuqueux ...etc.
- La nature du composé toxique peut être des métabolites tels que les hétérosides, les alcaloïdes, l'acide oxalique ou les protides. Certaines plantes toxiques contiennent plusieurs toxines à l'origine de symptomatologie complexe (**Tableau N°01**).

Tableau N°01 : Classification des plantes selon le principe toxique (**Bensakhria, 2018**)

Principe toxique		Plantes concernées	Type de toxicité
Hétérosides : Stéroïdiques		Muguet, Laurier-rose, Digitale, Amandier, Chardon à glue	Cardiotoxique
Alcaloïdes	Dérivés de Phénanthridine	Jonquille, Perce-neige, Chélidoine	Éméto-cathartique
	Noyau tropolone	Colchique	Éméto-cathartique
	Diterpénique	Aconit, Delphinium	Cardiotoxicité
	Dérivés tropane	Belladone, Datura, Jusquiame	Parasympatholytique
Résines et latex		Dieffenbachia, Poinsettia, Euphorbe	Irritant
Oxalates de calcium		Dieffenbachia, Philodendron, Oreille d'éléphant	Irritant
Toxine protéique		Ricin, Robinier, Ciguë vireuse, Œnanthe safranée	Troubles digestifs

1.4.1. Type de toxicité

a. Toxicité aiguë

La toxicité aiguë survient lorsqu'une substance toxique est administrée une seule fois, pouvant entraîner la mort de la personne ou l'émergence de troubles physiologiques très graves après un court terme (**Bedouhene et al., 2006**). En effet, l'étude de la toxicité aiguë induite par différentes doses de cette substance, nous permet de déterminer la dose létale (DL50) qui provoque une mortalité de 50% de la population d'animaux, dans des conditions expérimentales bien définies (**Laigneau, 2000**).

La détermination de la DL50 consiste à administrer différentes doses croissantes d'une substance à tester aux 5 animaux /Lot (**OCDE, 2001**), contre un groupe témoin qui ne reçoit pas cette substance. La DL50 sera déterminée ensuite à partir de la courbe qui exprime le pourcentage de la mortalité en fonction du logarithme de la dose (**Hayes, 2008**).

b. Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë est causée par une exposition répétée au composé toxique à des expositions fréquentes et répétées sur une période de plusieurs jours ou semaines pour que les symptômes d'intoxication apparaissent (**Bedouhene et al., 2006**).





c. Toxicité chronique

C'est une toxicité à long terme qui survient lorsqu'une substance est exposée de manière répétée à des concentrations très faibles. Le produit est administré quotidiennement, une à deux fois par jour pendant 18 à 24 mois (**Laroche, 2001**).

Le tableau N°02 récapitule les principales informations sur les principaux constituants, les principaux effets et la toxicité des plantes (**Chevallier, 2016**).

Tableau N°02 : Les principaux constituants, les effets thérapeutiques et la toxicité de certaines plantes médicinales.

Le nom de la plante	Principaux constituants	Principaux effets	Toxicité
<p><i>Syzygium aromaticum</i> « Clou de girofle »</p>  <p>(El-Saber Batiha et al., 2020)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Huile essentielle contenant de l'eugénol, acétyl eugénol, salicylate de méthyle, pinène. • Gomme • Tanins 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiseptique • Favorise l'expulsion des gaz. • Stimulant • Soulage la douleur • Empêche les vomissements • Antispasmodique 	<ul style="list-style-type: none"> • Des effets secondaires indésirables, sur le système nerveux, des désordres du système digestif (nausées, vomissements, sensations de brûlure, diarrhées, etc.) • une toxicité pour le foie.
<p><i>Cinnamomum verum</i> « Cannelle »</p>  <p>(Bellassoued et al., 2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jusqu'à 4% d'huile essentielle (aldéhyde cinnamique 65 à 75%, phénols 4 à 10%) • Tanins (phlobatamns) • Coumarines • Mucilages 	<ul style="list-style-type: none"> • Favorise le «réchauffement» • Favorise l'expulsion des gaz • Antispasmodique • Antiseptique • Antiviral 	<ul style="list-style-type: none"> • La cannelle est largement disponible sur le marché, contient de la coumarine, une substance qui, en grande quantité, peut causer des problèmes hépatiques. • Elle est toxique pour le foie et les reins.
<p><i>Thymus vulgaris</i> « Thym »</p>  <p>(Jain et al., 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Huile essentielle aux composants variables (thymol, carvacrol, linalol) • Flavonoïdes • Acides phénoliques 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiseptique • Tonique • Décontractant musculaire • Expectorant • Vermifuge • Antioxydant 	<ul style="list-style-type: none"> • En dilution trop faible, l'huile essentielle peut être irritante pour les muqueuses fragiles. • Elle est aussi très modérément hypertensive . <p>(Zeggwagh et al., 2013)</p>
<p><i>Trigonella foenum graecum</i> L « Le fenugrec »</p>   <p>(Ouzir et al., 2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Huile essentielle des graines de fenugrec • Alcaloïdes, • Saponines, • Flavonoïdes, • Mucilage 27%, • Protéines 25%, • Huile fixe 8%, • Vitamines A, B 1, C, minéraux et glucide. 	<ul style="list-style-type: none"> • favorise la reprise de poids, notamment à la suite d'une anorexie. • Elle a une action comparable à la quinine contre la fièvre. • Accélère également l'accouchement et stimulent la lactation <p>(Nathiya et al., 2014 ; Mabrouk et al., 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les graines de fenugrec peuvent causer des troubles gastro-intestinaux, généralement passagers, à cause de leur haute teneur en fibres. • L'emploi prolongé des graines de fenugrec en application externe provoque des réactions allergiques.

<p><i>Matricaria recutita</i> « Camomille »</p>  <p>(El Mihaoui et al., 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Huile essentielle (proazulènes, alpha-bisabolol) • Flavonoïdes • Glucosides amers (acide anthémique) • Coumarines • Tanins 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoire • Anti-allergique • Antispasmodique • Relaxant • Favorise l'expulsion des gaz. • Légèrement apéritif 	<p>Une solution trop concentrée peut causer des nausées. Certaines personnes peuvent présenter une allergie au produit, incluant des réactions sévères de type anaphylactique. (Andres et al., 2009)</p>
<p><i>Pistacia lentiscus</i> « Le lentisque »</p>  <p>(Bammou et al., 2015 ; Mazari et al., 2022)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La résine (alpha et bêta masticorésines), • Une huile essentielle • Des tanins, • La masticine • L'acide masticique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficace contre les affections bronchiques et la toux et pour soigner la diarrhée. • On l'a aussi appliqué sur les ulcères et les furoncles. 	<p>L'huile essentielle de lentisque pistachier est contre-indiquée en cas d'allergie au linalol et au géraniol et en cas d'insuffisance rénale en usage interne ou en usage prolongé par voie externe (voie cutanée ou diffusion).</p>
<p><i>Peganum Harmala.L</i> « Harmel »</p>   <p>(Shahrajabian et al., 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Acides aminés : phénylalanine, acide glutamique et carbohydrates • Flavonoïdes, coumarines, bases volatiles, tanins, stérols /triterpènes • Pigment : le tégument externe de la graine renferme un pigment rouge. <p>(Gökkaya et al., 2023)</p>	<p>Gynécologiques: emménagogue, abortif, stérilité féminine.</p> <p>Généraux: Hypnotique, antipyrétique, antalgique, antitussif.</p> <p>Digestifs : coliques, troubles digestifs cutanés: antiseptique et cicatrisant, conjonctivites purulentes et blépharites.</p> <p>Infectieux: tétanos néonatal; anthelminthique.</p>	<p>Toute la plante est toxique mais le taux d'alcaloïdes est beaucoup plus élevé dans la graine (3 à 4 %) que dans la racine.</p> <p>La teneur en alcaloïdes s'élève brusquement en été, durant la phase de mûrissement du fruit, au moment de la récolte de la graine.</p>

2. Présentation de la plante *Peganum harmala* L

2.1. Historique

Les premières traces de *Peganum harmala* datent d'au moins 7 000 ans, lorsque des motifs de l'Harmal ont été observés sur des coupes en chlorite associées à l'ancienne culture mésopotamienne de Jiroft. Il est logique que cette culture datant du début de l'âge du bronze soit unique dans une province d'Iran, étant donné que la plante est plutôt difficile à cultiver (**Zhu et al., 2022 ; Pratama et al., 2021**).

Peganum harmala préfère un climat tempéré dans les zones désertiques et ne se développe que dans des terres sèches et abondantes en minéraux. Cependant, cette restriction a entraîné une utilisation étendue dans des régions comme l'Iran, la Turquie et le Maroc, ainsi que l'Algérie, où la plante et ses graines sont très prisées dans les préparations traditionnelles. Grâce à son caractère légèrement hallucinogène, il est considéré comme « magique », notamment dans les premières cultures (**Abbas et al., 2021**).

2.2. Nomenclature de *Peganum harmala* L

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

Local : Harmel ; Armel ; L'harmel.

Arabe : Harmel sahari

Touareg : Bender tiffin.

Français : rue sauvage ; rue verte ; pégane.

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

Iran : espond (**Asgarpanah et Ramezanloo, 2012**)

Egypte : Bizr el Harmel (**Arab, 2000**)

Turquie : yüzerlik or üzerli (**Frison et al., 2008**).

2.3. Répartition géographique

Cette plante est largement répandue dans le monde. C'est une plante endémique des zones arides et semi-arides.

P. harmala L., est une plante cosmopolite très commune dans les sols sableux et un peu nitrés (**Ozenda, 1958**).

Synthèse bibliographique

Elle se développe en :

- ✓ Afrique: particulièrement dans les zones arides méditerranéennes (Maroc oriental, Sahara septentrional et hauts-plateaux algériens, Tunisie, steppes de la Libye et déserts d'Egypte);
- ✓ Algérie : *Peganum harmala* L. est commune aux hauts plateaux, au Sahara septentrional et méridional, et aux montagnes du Sahara central. Cette plante est réputée pour les terrains sableux, dans les lits d'oued et à l'intérieur des agglomérations (**Chopra et al., 1960 et Ozenda, 1991**).
- ✓ Europe: dans les zones sèches (Espagne, steppes de la Russie méridionale et Hongrie);
- ✓ Asie: dans les steppes de l'Iran et de l'Irak, du Pakistan, du Turkestan jusqu'au Tibet et en Sibérie (**Paris et Dilleman, 1960; Bezanger-Beauquesne et al., 1980**).

2.4. Classification botanique

Avec plus de 250 espèces, *Peganum harmala* L. fait partie de la famille des *Zygophyllaceae*.

D'après **Dobignard et Chatelain (2013)**, la position taxonomique du Harmel est la suivante :

Règne : Plante
Sous-règne : Tracheobionta
Superdivision : Spermaphyta
Division : Magnoliophyta
Classe : Magnoliopsida
Sous-classe : Rosidae
Ordre : Sapindales
Famille : Zygophyllaceae
Genre : *Peganum*
Espèce : *Paganum harmala*

2.5. Description botanique

La plante herbacée *Peganum harmala* est vivace et ramifiée en 5-13 tiges, glabre et elle peut atteindre une hauteur de 30 à 100 cm. En général, les animaux ne font pas de pâturage de la plante en raison de son goût amer (**Photo N°01**) (**Sharifi-Rad et al., 2021**).



Photo N°01: Les tiges de *Peganum harmala* L
(Boerekamps, 2023)

Les tiges, érigées et hautement ramifiées, se dérobent en hiver. Elles portent des feuilles alternes, divisées en étroites lanières. À leurs extrémités, les fleurs solitaires s'épanouissent, mesurant assez généreusement entre 25 et 30 mm (Nissar et al., 2017 ; Fereshteh Filban et al., 2021 ; Sharma et al., 2022).

- Les feuilles présentent des palmes avec 3 à 5 lobes linéaires, de 3 à 6 cm de longueur et de 1,5 à 3,0 mm de largeur (Photo N°02).



Photo N°02 : Les feuilles de *Peganum harmala* L
(Roubaudi, 2014)

- Les fleurs sont présentes de 1 à 3 sur les sommets des branches, avec des pétales de couleur jaune blanchâtre (Photo N°03).



Photo N°03: La fleur de *Peganum harmala* L
(Tela botanica, 2023)

Synthèse bibliographique

- Les fruits sont de taille moyenne et ont une capsule à 3 loges. Ils mesurent de 0,9 à 1,3 cm de diamètre, et renferment 35 à 45 graines anguleuses noirâtres (**Photo N°04**).



Photo N°04 : Les fruits de *Peganum harmala* L

(Atlas-Sahara, 2018)

- Les graines sont petites et nombreuses, anguleuses, subtriangulaires, de couleur marron foncé, avec une enveloppe externe réticulée. Elles ont une saveur amère et sont cueillies pendant la saison estivale (**Photo N°05**).



Photo N°05 : Les graines de *Peganum harmala* L.

(Weckesser,2013).

2.6. Parties utilisées du harmel

L'harmel est utilisé beaucoup plus sous forme fraîche, en particulier les feuilles et les racines. Les différents composants végétaux utilisés sont classés par ordre décroissant à savoir les graines (38,10%), les feuilles (22,86%), les racines (18,10%), les tiges (7,62%), l'inflorescence (4,76%), la plante entière (4,76 %), et les fruits (3,8%).

Les graines sont préférées en raison de leur accessibilité chez les herboristes et de leur facilité de conservation (**Bakiri, 2016**).

2.7.Composition chimique des graines de *Peganum harmala* L

En plus des métabolites primaires traditionnels tels que les glucides, les protides, les lipides et les acides nucléiques, *Peganum harmala* accumule souvent un grand nombre de composés appelés « métabolites secondaires », qui jouent un rôle essentiel dans la production de molécules bioactives dans divers domaines tels que la pharmacologie ou l'agroalimentaire. Les

graines de *P. harmala* sont constituées principalement de flavonoïdes, terpénoïdes, stérols, coumarines, alcaloïdes et quinones libres ainsi que des composés réducteurs (Alyaa, 2018).

Parmi les alcaloïdes trouvés chez *Peganum harmala* L., nous pourrions citer l'harmaline ou 7-méthoxy-1-méthyl-4,9-dihydro-3H-β-carboline qui est de formule générale C₁₃H₁₄N₂O. C'est le principal alcaloïde de *Peganum harmala* et le premier qui a été isolé par Göbel à partir des graines et des racines.

La quantité d'alcaloïdes augmente pendant l'été, durant la période de maturation du fruit, lors de la récolte de la graine (Bouzaaka et al., 2022).

Même si les alcaloïdes les plus importants sont l'harmaline et l'harmine, qui sont généralement responsables de leurs effets bénéfiques, de nombreuses recherches démontrent que d'autres alcaloïdes présents dans *P. harmala* ont également un impact pharmacologique.

La vasicine et la vasicinone sont des alcaloïdes quinazolines et ont été découvertes pour la première fois dans les fleurs et les tiges de *P. harmala*.

De nouveaux alcaloïdes β-carboline, l'harmalidine et la pégamine, sont similaires aux alcaloïdes quinazolines, ont été isolés des graines et des parties aériennes de *P. harmala*.

Les parties aériennes de *P. harmala* contiennent quatre nouveaux flavonoïdes, dont l'acacétine 7-O-rhamnoside, le 7-O-6"-O-glucosyl-2"-O-(3'''-acetyl-rhamnosyl) glucoside, le 7- O-(2'''-O-rhamnosyl-2"-O-glucosyl)glucoside) et la glycoflavone 2'''-O rhamnosyl-2"-O glucosylcytisoside.

Deux nouvelles anthraquinones ont été isolées des graines de *P. harmala* à savoir le 3,6-dihydroxy-8-méthoxy-2-méthylanthraquinone (peganone1) et le 8-hydroxy-7-méthoxy-2-méthylanthraquinone (Alyaa, 2018).

2.8. Utilisation traditionnelle du Harmel

P. harmala est utilisé dans les systèmes médicaux traditionnels du Maroc, d'Algérie, de Chine et d'Espagne. Les parties de la plante utilisées traditionnellement comprennent les graines, les racines et les feuilles, par exemple, les feuilles sont utilisées pour traiter l'asthme, les coliques, la dysménorrhée, le hoquet, l'hystérie, la névralgie et les rhumatismes. Tandis que les graines sont utilisées à des fins emménagogues, antihelminthiques, soporifiques, narcotiques, aphrodisiaques, lactagogues et abortifs. Les extraits de la plante sont aussi utilisés pour stimuler le système nerveux central. De plus, les propriétés antimicrobiennes, antifongiques et antiparasitaires sont attribuées à *Peganum harmala* en Inde et en Afrique du Nord. (Apostolico et al., 2016).

En médecine traditionnelle, l'Harmel est couramment utilisée comme analgésique (**Mina et al., 2015**) et comme une pommade pour traiter les fièvres et la friction pour soigner les rhumatismes. On utilise la poudre de graines mélangée à de l'huile d'olive afin d'améliorer la qualité des cheveux (**Ghulam et al., 2014**).

Les huiles issues des graines sont également employées dans la fabrication de savons et de vernis, tandis que l'extrait de la plante est couramment utilisé comme insecticide en agriculture. Une autre utilisation des graines est la préparation d'une solution de teinture offrant une palette de couleurs variées, qui est ensuite utilisée pour teindre une gamme de produits textiles. On trouve largement le colorant rouge issu des graines en Turquie et en Iran pour la teinte des tapis (**Nissar et al., 2017**).

2.8.1. Usage externe du Harmel

La plante fraîche est hachée et utilisée en cataplasmes soit par (**Hammiche et al., 2013**) :

- extraction du suc pour la composition d'un liniment à base de graisse de mouton.
- la plante sèche ou les graines sous forme de fumigation.

L'huile des graines obtenue par décoction des graines dans l'huile d'olive est aussi utilisée en usage externe.

2.8.2. Usage interne du Harmel

Une cuillerée à café de graine de la plante est avalée avec de l'eau ou mélangée au miel ou pilée avec de l'huile d'olive.

Les feuilles sèches sont bouillies et utilisées aussi en décoction.

2.8.3. Autres usages traditionnels

- **Rituel de purification** : Dans le nord-ouest de l'Inde, les graines de *P. harmala* sont brûlées après la naissance d'un enfant. Les graines sont ajoutées au charbon de bois brûlant et la fumée est autorisée à infuser dans la pièce où le bébé est né. Cette pratique est répétée pendant plusieurs jours, et la fumée des graines peut avoir des propriétés désinfectantes. Cette coutume est considérée par les anciens comme une libération mystique du nouveau-né des maladies.
- **Cérémonies de mariage** : Les graines de *P. harmala* sont également brûlées dans les pièces où se déroule une cérémonie de mariage, probablement pour un rituel de purification.

- **Le mauvais œil** : L'Harmel est souvent utilisé dans diverses cérémonies et rituels traditionnels pour se protéger contre les effets néfastes du mauvais œil et d'autres influences maléfiques (Aouadhi, 2010 ; Kishwar et al., 2018). L'Harmel fleurit en Mai. Les Sahariens en faisaient des bouquets qu'ils accrochaient sur le seuil de leur maison comme porte-bonheur.

2.9. Utilisation pharmaceutique

2.9.1. Effet sur le système nerveux

Peganum harmala L est une plante médicinale polyvalente, dont les extraits contiennent des alcaloïdes β -carbolines tels que l'harmaline, l'harmine, l'harmalol, l'harmol et la tétrahydroharmine, qui ont été identifiés comme les principaux composés actifs. Ces substances ont été associées à une variété d'effets sur le système nerveux central et périphérique, notamment des effets analgésiques, hallucinogènes, excitateurs et antidépresseurs. Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que ces alcaloïdes peuvent jouer un rôle dans le traitement de la maladie de Parkinson, en inhibant l'activité de la monoamine oxydase de type B (MAO-B) qui est une enzyme impliquée dans la production de substances liées à la maladie de Parkinson. De plus, des recherches ont montré que les bêta-carbolines, tant endogènes qu'exogènes, peuvent avoir une toxicité dopaminergique médiée par le transporteur de la dopamine (DAT), ce qui suggère leur implication dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson. Ces découvertes soulignent le potentiel pharmacologique du *P. harmala* dans le traitement des troubles neurologiques, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour mieux comprendre ses mécanismes d'action et son efficacité clinique (Dorskaliyev et al., 2021).

2.9.2. Effet cardiovasculaire

Les alcaloïdes *harmala*, tels que l'harmine, l'harmaline et l'harmalol, ont des effets marqués sur le système cardiovasculaire, induisant une diminution de la fréquence cardiaque et une augmentation de la pression pulsée, du débit aortique maximal et de la force contractile du myocarde chez des chiens normo-tendus. En particulier, l'harmine semble réduire la pression artérielle systémique et la résistance vasculaire périphérique totale, tandis que l'harmaline peut parfois entraîner une augmentation secondaire de ces paramètres. Ces résultats suggèrent que *Peganum harmala* pourrait être prometteur dans le traitement des troubles cardiovasculaires. (Hamsa et Kuttan, 2010).

2.9.3. Effet sur le système immunitaire

Une découverte récente met en lumière l'utilisation potentielle de *Peganum harmala* comme agent anti-inflammatoire. Cette plante, traditionnellement utilisée dans la médecine chinoise pour traiter diverses affections, a été étudiée pour ses propriétés pharmacologiques. Des recherches ont permis d'isoler un nouvel analogue de la mélatonine, appelé péganutonine A, à partir des graines de *P. harmala*. Ce composé a montré une activité anti-inflammatoire modérée, ce qui suggère son potentiel dans le traitement des troubles inflammatoires. Les études préliminaires ont démontré que la péganutonine A inhibe la production d'oxyde nitrique (NO) induit par le lipopolysaccharide (LPS) dans les macrophages RAW 264.7, indiquant son effet sur les processus inflammatoires (Xu et al., 2023).

2.9.4. Effet antidiabétique

L'utilisation de *Peganum harmala* dans le traitement du diabète et des complications rénales associées a été étudiée. Les extraits de graines de *P. harmala* ont montré une activité antidiabétique en réduisant les niveaux de glucose sanguin chez les rats diabétiques, sans effet sur la sécrétion d'insuline. De plus, l'harmine, un alcaloïde présent dans *P. harmala*, a démontré un effet anti-apoptotique dans les reins, potentiellement lié à son impact sur le contrôle glycémique. Des études ont suggéré que l'harmine peut réduire l'apoptose rénale en inhibant l'enzyme monoamine oxydase A (MAO-A) et la voie du facteur nucléaire kappa B (NF-κB), contribuant ainsi à la préservation de la fonction rénale dans le diabète. Ces découvertes suggèrent que *P. harmala* et ses composés, notamment l'harmine, pourraient être prometteurs dans le traitement du diabète et de ses complications rénales (Jinous et Fereshteh, 2012)

2.9.5. Effet anticancéreux

L'utilisation médicinale de *Peganum harmala* dans le traitement des cancers et des tumeurs repose sur ses alcaloïdes β-carbolines, qui ont démontré leur capacité à inhiber les topoisomérases de l'ADN et à perturber la synthèse de celui-ci. Les extraits de graines de *P. harmala* ont montré une efficacité contre diverses lignées cellulaires tumorales *in vitro*, tandis que l'harmine, l'un de ses principaux alcaloïdes, présente une cytotoxicité contre des lignées cellulaires spécifiques. De plus, l'harmine exerce un effet inhibiteur sur l'angiogenèse, réduisant la prolifération des cellules endothéliales vasculaires et l'expression de facteurs pro-angiogéniques. Ces découvertes suggèrent que *Peganum harmala* pourrait offrir des possibilités prometteuses dans le développement de traitements anticancéreux et antitumoraux, en ciblant à la fois la prolifération tumorale et l'angiogenèse (Benbott et al., 2018).

2.9.6. Activité abortive

L'activité abortive de *Peganum harmala* est principalement attribuée à la présence d'alcaloïdes quinazoliniques dans ses graines. Ces composés agissent en stimulant l'utérus et en déclenchant la libération de prostaglandines, entraînant ainsi l'interruption de la grossesse (Singh et al., 2008).

2.9.7. Effet antidépresseur

Le *Peganum harmala* présente des propriétés antidépressives potentielles en agissant sur le système nerveux central. Une étude a montré que l'harmine chlorhydrate, un composé contenu dans le *P. harmala*, pourrait réduire les symptômes de la dépression. Lors de tests, une dose de 10 mg/kg d'harmine chlorhydrate a significativement augmenté la durée de la nage active et réduit le temps d'immobilisation, indiquant un effet antidépresseur. Ces résultats suggèrent que *P. harmala* pourrait avoir un potentiel dans le traitement des troubles dépressifs (Benbott et al., 2018).

2.9.8. Effet anxiolytique (anti-anxiété)

Peganum harmala présente une action anxiolytique, grâce à l'harmine chlorhydrate qu'il contient. L'effet anxiolytique a été évalué à l'aide du test du « labyrinthe en croix surélevé », basé sur la préférence naturelle des rongeurs pour les endroits sombres et leur peur des espaces ouverts et des chutes. L'administration d'harmine chlorhydrate a réduit la manifestation de l'anxiété chez les animaux, suggérant un potentiel en tant qu'agent anxiolytique (Dorskaliyev et al., 2021).

2.10. Activité biologique

2.10.1. Activité antioxydante

Parmi les caractéristiques intéressantes de cette plante est son activité antioxydante, qui provient principalement de ses composés phytochimiques, notamment les alcaloïdes.

Les principaux alcaloïdes de *P. harmala* (l'harmaline, l'harmine et la harmalol) ont démontré des propriétés antioxydantes. Ces composés agissent en neutralisant les radicaux libres, des molécules instables qui endommagent les cellules et causent des dommages oxydatifs dans le corps (Zhu et al., 2022).

- **Activité inhibitrice de la peroxydation lipidique** : Ce processus est une réaction en chaîne où les radicaux libres attaquent les lipides des membranes cellulaires,

déclenchant leur dégradation. En inhibant cette réaction, les composés de *Peganum harmala* préservent les cellules contre les dommages oxydatifs (Zhu et al., 2022).

- **Activité anti-inflammatoire** : L'inflammation chronique est combinée à un stress oxydatif accru, donc en réduisant l'inflammation, la plante peut indirectement réduire les dommages oxydatifs (Li, 2024).

2.10.2. Activité antibactérienne

Une caractéristique essentielle des alcaloïdes de *P. harmala* est qu'ils ont une activité bactéricide similaire à celle des antibiotiques courants, ce qui entraîne de nombreux effets secondaires.

Différentes espèces de bactéries ont été prouvées être sensibles à ces alcaloïdes. Par exemple, *Proteus vulgaris* et *Bacillus subtilis* semblent avoir une grande sensibilité à l'action de l'harmine. Les alcaloïdes ont des performances qui varient en fonction du micro-organisme et de la méthode d'utilisation.

L'étude de l'activité antimicrobienne des extraits végétaux de *Peganum harmala* riches en alcaloïde a révélé l'action fortement inhibitrice contre les *Staphylococcus aureus* et *Bacillus Subtilis* qui sont des Gram positifs (+). En revanche, les bactéries à Gram négatif (-) étaient moins sensibles, à l'exception d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* qui étaient résistantes aux extraits de *Peganum harmala* (Behidj-Benyounes, 2015).

P. harmala et ses composés alcaloïdes pourraient être potentiellement employés pour éliminer les isolats de bactéries résistantes aux antibiotiques.

2.10.3. Activité Antivirale

P. harmala a des effets inhibiteurs sur une variété de virus. Plusieurs études ont montré l'activité antivirale de différents extraits et composés de *P. harmala* contre des virus tels que : le VIH-1, le virus de la mosaïque du tabac (TMV), le virus de la grippe A, le virus Cocksackie B de type 3 (CoxB-3), le virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV-2), le cytomégalovirus humain (HCMV) et le virus EV71.

Ces études ont montré des taux d'inhibition variables contre ces virus, avec certains extraits et composés présentant des activités antivirales significatives *in vitro* et *in vivo*.

Des mécanismes d'action antivirale ont également été étudiés, notamment la modulation de l'expression génique virale, la synthèse protéique virale, l'inhibition de la polymérase virale et la modulation de la production de radicaux libres. Les recherches actuelles soulignent le rôle important de *P. harmala* dans le développement de thérapies antivirales (Zhu et al., 2022).

2.10.4. Activité antifongique

Les alcaloïdes présents dans *Peganum harmala* agissent en interférant avec le métabolisme cellulaire des champignons ou en perturbant la structure de leurs membranes cellulaires.

- **Inhibition de la synthèse de l'ADN fongique** : les alcaloïdes interfèrent avec la synthèse de l'ADN des champignons, ce qui empêche leur capacité à se reproduire et à se propager.
- **Effets sur les enzymes fongiques** : Certains composants de la plante peuvent inhiber les enzymes fongiques vitales qui interviennent dans des processus vitaux tels que la synthèse des parois cellulaires, ce qui provoque la mort des champignons.

2.10.5. Activité insecticide

- **Neurotoxicité** : L'Harmel perturbe les neurotransmetteurs ou les récepteurs nerveux des insectes, ce qui provoque une paralysie et finalement la mort.
- **Inhibition de la croissance et du développement des insectes** : Certains composants de la plante peuvent perturber la croissance normale des insectes en perturbant leur métamorphose, ou en altérant la synthèse des hormones insecticides (**Edziri et al., 2010**).
- **Effets répulsifs** : Certains composés de l'Harmel agissent comme des aides naturelles pour certains types d'insectes, les empêchant de se rendre près des plantes où ils pourraient causer des dommages.
- **Interférence avec la respiration cellulaire** : La respiration cellulaire des insectes peut être perturbée par certains composés phytochimiques de la plante, ce qui induit leur mort (**Zhu et al., 2022**)

3. Etude *in vitro* de la cytotoxicité des graines de *Peganum harmala*

L'étude de la cytotoxicité biologique des graines des plantes médicinales *in vitro* est une approche scientifique qui vise à évaluer les éventuels effets néfastes des extraits de graines sur les cellules vivantes. Cette méthode permet de comprendre comment les composés présents dans les graines peuvent avoir un impact sur la santé humaine et sur l'environnement, en particulier en repérant les substances susceptibles de causer des dommages cellulaires ou des réactions toxiques (**Shaliutina et al., 2021**).

Nous pourrions classer les méthodes d'évaluation de la cytotoxicité des extraits des plantes étudiées en plusieurs catégories, en fonction des cibles spécifiques à viser dans les cellules ou dans les organismes. Nous pourrions citer les techniques couramment utilisées telles que :

3.1. Test vis-à-vis des organismes unicellulaires

3.1.1. Test de dilution en série

Ce test implique l'exposition des organismes unicellulaires à des concentrations décroissantes de la substance à tester. En utilisant des dilutions successives, on peut déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI), qui est la concentration la plus faible de la substance capable d'empêcher la croissance ou la survie des cellules.

La diminution de la viabilité cellulaire observée à des concentrations plus élevées peut être interprétée comme une cytotoxicité de la substance, car elle affecte négativement la capacité des cellules à survivre et à se diviser (**Guay, 2001**).

3.1.2. Mesure de la croissance

Cette technique consiste à surveiller la croissance des cellules exposées à la substance à tester en mesurant la densité optique de la culture ou en observant visuellement l'augmentation de la population cellulaire. En cas de baisse de la croissance cellulaire par rapport au groupe témoin, cela peut suggérer une cytotoxicité de la substance testée. Cette baisse peut résulter de dommages cellulaires, d'une inhibition de la division cellulaire ou d'une augmentation de la mort cellulaire.

De même, une diminution de la turbidité de la culture peut également être associée à une cytotoxicité, car elle reflète une diminution de la densité cellulaire et donc une altération de la viabilité des cellules (**Signing, 2017**).

3.2. Test vis-à-vis des structures cellulaires spécifiques

3.2.1. Test de perméabilité membranaire

Ce test évalue l'intégrité de la membrane cellulaire, qui contrôle le passage des substances à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.

Lorsqu'une substance endommage la membrane cellulaire, elle peut devenir plus perméable, ce qui entraîne la fuite de certains composés intracellulaires, tels que le MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2,5-diphenyltetrazolium bromide) ou le test de la membrane cellulaire (test LDH) et les techniques d'imagerie cellulaire pour observer les modifications morphologiques liées à la cytotoxicité (**Kipré et al., 2019**).

La libération de LDH (Lactate déshydrogénase) peut être mesurée à l'aide de tests biochimiques ou enzymatiques. Une augmentation de la libération de LDH indique une altération de la perméabilité membranaire et peut être utilisée comme indicateur de cytotoxicité (**Sabrah et al., 2015**)

3.2.2. Évaluation de la polarisation mitochondriale

Les mitochondries sont des organites essentiels pour la production d'énergie cellulaire sous forme d'adénosine triphosphate (ATP).

Une fonction mitochondriale altérée peut entraîner une baisse de la polarisation de la membrane mitochondriale, ce qui peut être évalué à l'aide de marqueurs fluorescents sensibles à la membrane mitochondriale (**Reyene et al., 2022**).

Ces marqueurs fluorescents, tels que le tétraméthylrhodamine méthylesther (TMRM) ou le chlorure de 3,3'-dihexyloxycarbocyanine iodure (DiOC6), s'accumulent dans les mitochondries en fonction de leur potentiel de membrane.

Une diminution de la fluorescence de ces marqueurs indique une perte de la polarisation mitochondriale, ce qui peut être associé à des dommages mitochondriaux et à une cytotoxicité induite par la substance testée.

3.3. Test vis-à-vis des globules rouges

Nous pourrions également évaluer les extraits pour leur capacité à causer des dommages ou des modifications dans les globules rouges, qui jouent un rôle crucial dans le transport de l'oxygène dans le sang. On peut utiliser des méthodes comme l'hémolyse et les tests de coagulation afin d'évaluer la toxicité des extraits de graines à l'égard des globules rouges. (**Govindappa et al., 2011**).

3.3.1. Test d'hémolyse

Elle évalue la capacité des extraits des graines à provoquer la rupture des membranes des globules rouges, ce qui favorise la libération de l'hémoglobine. L'hémolyse totale et l'hémolyse partielle sont des variantes de ce test qui permettent de mesurer le taux de globules rouges lysés (**Masengo et al., 2023**).

3.3.2. Test de coagulation

C'est une méthode qui permet d'évaluer l'effet des extraits de matériel végétal sur la coagulation du sang en étudiant le temps de coagulation ou d'autres paramètres associés à la coagulation,

comme l'agrégation des plaquettes. Les changements dans la coagulation sanguine peuvent témoigner d'une toxicité de ces extraits à l'égard des cellules sanguines (**Ghedadba et al., 2014**).

3.3.3. Méthode de mesure de l'hémoglobine libérée

Cette technique vise à évaluer la quantité d'hémoglobine libérée dans le milieu de culture après avoir exposé les globules rouges aux extraits de graines. La libération accrue d'hémoglobine est un signe de rupture des globules rouges et donc de cytotoxicité (**Bouloufa et Chetioui, 2018**).



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 la cytotoxicité 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

10 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.

2.1.1.2. Extraction sous reflux

Nous avons utilisé la technique d'extraction sous reflux continue. 10 g de la matière végétale broyée sont mis en contact avec 200mL 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. Extrait brut eau/éthanol

2.1.2.1. Extraction par macération

Selon la méthode d'**Upson et al., (2000)**, 10 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.

2.1.2.2.Extraction sous reflux

Nous avons utilisé la technique d'extraction sous reflux continue. 10 g de la matière végétale broyée sont mis en contact avec 200mL 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.

2.1.3. 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.

2.2. 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 FeCl₃ 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 H₂SO₄ 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'H₂SO₄ 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 NH₄OH 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 1.358g d'HgCl₂ dans 60 mL d'eau distillée puis 5g de KI dans 10 mL d'eau distillée. Mélanger les deux solutions et ajuster le volume total à 100mL.

Réactif de Wagner: Dans 75mL d'eau distillée, dissoudre 2g de KI et 1.27g de I₂. Le volume obtenu est ajusté à 100 mL avec l'eau distillée.

- **Les quinones libres**

A un volume de 1mL 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 1cm.

- **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).

2.3. Evaluation de la toxicité, *in vitro*, des extraits des graines de *Peganum harmala*

2.3.1. 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, durant les deux dernières semaines avant le prélèvement.

2.3.2. 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 (8Mm) ; KH_2PO_4 (2Mm) ; KCl (2,7Mm) ; NaCl (137mM) (Mohan, 2006).

2.3.3. 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 (1mL de culot est dilué dans 19mL de solution tampon).

2.3.4. Préparation des extraits végétaux

Différentes concentrations d'extraits de la plante (3.125mg/mL, 6.25mg/mL, 12.5mg/mL ; 25mg/mL, 50mg/mL, 100mg/mL) sont solubilisées dans le PBS.

2.3.5. Evaluation de l'activité hémolytique des extraits de graines de *Peganum harmala* vis-à-vis des globules rouges

Avant d'entreprendre le test de l'activité hémolytique des extraits de graines de *Peganum harmala*, un test de toxicité est nécessaire, afin de cibler les concentrations à utiliser. En effet, 1,6 mL de différentes concentrations des trois extraits à tester, ainsi que de l'acide acétylsalicylique, pris comme molécule anti-inflammatoire de référence, ont été mélangées avec 0.4 mL de la suspension de globules rouges. Le mélange a été incubé à 37 °C pendant 30 min, puis centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min. L'absorbance du surnageant a été effectuée à 560 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre, contre un blanc contenant du PBS.

Dans les mêmes conditions et les mêmes démarches expérimentales, un contrôle incluant 0.4 mL de la suspension de globules rouges et 1.6 mL d'eau distillée, à la place de l'extrait, a été préparé pour vérifier l'état des globules rouges ou le 100% d'hémolyse, respectivement.

Le pourcentage d'hémolyse est calculé comme suit :

$$\% \text{ d'hémolyse} = (A_t / A_c) * 100$$

(Shobana et Vidhya, 2016).

At : absorbance de l'échantillon (test)

Ac : absorbance de control (100 % d'hémolyse)



Résultats et discussion

1. Rendement en extraits secs

Nos quatre extraits bruts dont l'aspect physique est sous forme de poudre et de couleur marron sont obtenus après des extractions par macération et sous reflux en utilisant deux solvants différents. Les rendements ont été calculés et les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau N°03**.

Tableau N°03 : Les résultats du rendement d'extraction des graines de *Peganum harmala* L

Méthode d'extraction	Macération	Macération	Sous reflux	Sous reflux
Solvant	Eau	eau/éthanol	eau	eau/éthanol
Rendement (%)	16,75 %	21%	30.5%	15%

Les résultats présentés dans le **tableau N°03** montrent que les rendements en extraits obtenus des graines de *Peganum harmala* L varient de 15% à 30.5%. Le solvant eau en utilisant l'extraction sous reflux correspond au meilleur rendement obtenu avec un pourcentage de 30.5% suivie par l'extrait eau/éthanol (macération) avec une teneur de 21%, tandis que l'extrait hydroalcoolique sous reflux a abouti à l'obtention du plus faible rendement estimé à 15%. Cette différence peut être due à l'efficacité du solvant employé et la technique utilisée lors de l'extraction.

Ces résultats révèlent que l'eau est le solvant le plus efficace en termes de quantité. La présence élevée de composés solubles dans ce solvant explique cette observation.

Le rendement obtenu pour notre extrait aqueux est plus élevé que celui obtenu par **El abed et al., (2014)** qui ont enregistré un taux estimé à 18%, mais qui reste moins élevé que celui de **Behidj-Benyounes et al., (2013)** qui ont trouvé un rendement de 34,10%.

En général, les résultats en extraits secs peuvent varier en fonction des solvants utilisés, des conditions environnementales de la région, des conditions de stockage, de la date de récolte, de la variété et du degré de maturité, ainsi que de la partie de la plante utilisée qui peut avoir un impact sur le rendement (**Stalikas, 2007**)

2. Tests phytochimiques

L'un des objectifs fondamentaux d'un test phytochimique est de repérer les diverses familles de métabolites secondaires présents dans la partie explorée de la plante grâce à des réactions qualitatives de caractérisation. La base de ces réactions repose sur des phénomènes de précipitation ou de coloration à l'aide de réactifs spécifiques à chaque famille de composés,

Résultats et discussions

ainsi que sur des tests en lumière ultraviolette. Les résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le **tableau N°04**.

Tableau N°04 : Les résultats de caractérisation des composants chimiques qui sont présents dans les différents extraits des graines de *Peganum harmala* L

Métabolites secondaires	Réaction	Extraction sous reflux (eau)	Extraction sous reflux (eau/éthanol)	Extraction par macération (eau)	Extraction Par macération (eau/éthanol)
Tanins	FeCl ₃	-	-	-	-
Flavonoïdes	Mg ⁺⁺	+	+	-	+
Terpénoïdes	Chloroforme+H ₂ SO ₄	+	+	++	+++
Stérols	Anhydre acétique+H ₂ SO ₄	+++	+++	+	++
Coumarines	Fluorescence / UV	+++	+++	++	+++
Alcaloïdes	Wagner / Mayer	+++	+++	+++	+++
Quinones libres	NH ₄ OH	+	+	++	+
Saponosides	Test de mousse ≥1 cm	-	-	-	-
Les composés réducteurs	Liqueur de Fehling	+++	++	+	++

+++ :Fortement positif ; ++ : Moyennement positif ; + : Faiblement positif ; - : négatif

Les extraits des graines de *Peganum harmala* sont soumis à des tests phytochimiques obtenus par deux techniques d'extraction à savoir la macération et le sous reflux, en utilisant deux solvants dont l'eau (extrait aqueux) et un mélange hydro-alcoolique (eau/éthanol).

Les résultats obtenus dans l'étude phytochimique effectuée sur les graines de *P. harmala*, montrent que les composés présents en grande quantité dans les deux extraits aqueux et eau/éthanol sont les alcaloïdes. La présence de ces alcaloïdes est confirmée par une précipitation brune. Ils sont suivis par la présence des coumarines, des stérols et des composés réducteurs. L'apparition d'une fluorescence sous une lumière UV indique la présence des coumarines avec une intensité élevée.

Résultats et discussions

Les flavonoïdes, les terpénoïdes et les quinones libres sont détectés en faibles quantités tandis que les tannins et les saponosides sont totalement absents dans les deux extraits aqueux et eau éthanol préparés.

Nous remarquons que dans l'extrait aqueux obtenu par la technique de macération, la recherche des flavonoïdes s'est montrée négative.

Nos résultats vont dans le même sens que ceux obtenus dans les études de **Saeedeh et al., (2022)** et de **Benbott et al., (2013)** qui ont révélé que les graines de *Peganum harmala* contiennent une grande quantité d'alcaloïdes. Ces résultats sont semblables aussi à ceux d'**Amariz et al., (2019)** qui ont trouvé que les extraits de *P. harmala* sont très riches en alcaloïdes, flavonoïdes et coumarines.

Selon **Hammiche et al., (2013)**, l'Harmal est considéré comme une plante médicinale toxique due sa richesse en alcaloïdes. D'autres études similaires effectuées par **Bukhari et al., (2008)** ont indiqué que les graines de *Peganum harmala* L sont principalement composées d'alcaloïdes tels que harmane, harmine et harmaline (**Bukhari et al., 2008**).

Les alcaloïdes sont à l'origine de l'emploi de cette plante dans la médecine traditionnelle et de la diversité de ses activités biologiques. Longtemps cette plante a été utilisée pour apaiser les douleurs et comme antidiabétique, antiseptique (**Derakhshanfar et al., 2010**), antifongique (**Falahati et al., 2011**), antibactérienne (**Shahverdi et al., 2005**), antivirale, antitumorale, insecticide et cytotoxique (**Khademalhosseini et al., 2015**).

Des recherches précédentes ont montré que les flavonoïdes ont un rôle essentiel dans la coloration des végétaux. Selon **Allilou et al., (2014)**, ils sont les indicateurs de la maturation des fruits.

Quant aux coumarines, ils sont dotés de propriétés anti-inflammatoires. Il s'agit d'agents protecteurs des vaisseaux sanguins et d'agents anti-oedémates.

Les résultats de screening phytochimique effectué sur les graines de Harmal obtenus par **Guergour en 2018** confirme l'absence des saponosides.

Cependant, nos résultats sont contradictoires avec ceux obtenus par **Benbott et al., (2013)**, qui ont trouvé la présence d'une grande quantité de saponosides et de tannins dans les extraits de cette plante. Cette distinction pourrait s'expliquer par le moment de la récolte de la plante, à l'environnement et la région dans laquelle elle s'est développée et au type de solvant utilisé pour l'extraction.

On considère que la localisation géographique et les conditions de croissance des plantes et les conditions de cueillette des plantes ont un impact sur la quantité et le type de composés végétaux, de sorte que ce résultat peut être attribué à de telles variations.

3. Evaluation de la toxicité des extraits de graines de *Peganum harmala* vis-à-vis des globules rouges

Dans le cadre de notre étude actuelle, nous avons choisi de prendre en compte les globules rouges humains comme modèle cellulaire *in vitro*.

Les résultats des tests de cytotoxicité effectués sur nos extraits sont représentés dans **les figures N°01 et N°02**, et qui montrent une différence en pourcentage d'hémolyse des globules rouges en fonction des concentrations de l'acide acétylsalicylique et des extraits testés des graines de *Peganum harmala*.

L'acide acétylsalicylique, dérivé de plantes comme le saule (*Salix alba*) ou la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*) est utilisé en thérapie en raison de ses propriétés anti-inflammatoires non stéroïdiennes (AINS). Il inhibe les enzymes cyclo-oxygénases impliquées dans la synthèse des prostaglandines et l'adsorption des plaques en bloquant la formation des plaquettes du thromboxane A₂. Il est couramment utilisé dans les cosmétiques pour son effet kératolytique et aide l'épiderme à retrouver sa brillance et sa beauté. Dans le domaine pharmaceutique, il a plusieurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et antiinflammatoires (**Fijałkowski et al., 2022**)

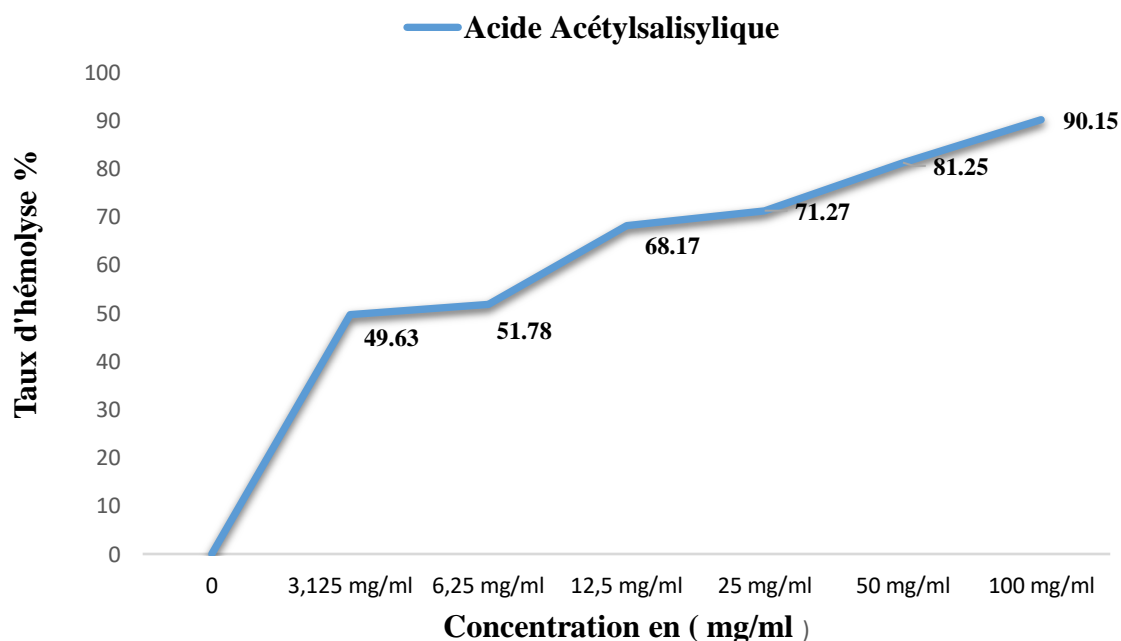


Figure N°01 : Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations d'acide acétylsalicylique.

Résultats et discussions

Les résultats que nous avons obtenus indiquent qu'après avoir traité les globules rouges avec différentes concentrations de l'acide acétylsalicylique qui est notre anti-inflammatoire de référence, nous observons une augmentation du pourcentage d'hémolyse.

A la concentration d'acétylsalicylique égale à 3.125 mg/mL, le taux d'hémolyse est estimé à 49,63 %. Ce taux enregistré indique le commencement des effets hémolytiques importants qui continuent d'augmenter jusqu'à atteindre un taux maximal de 90,15% à une concentration de 100 mg/mL.

Ces résultats obtenus suggèrent que l'acide acétylsalicylique induit une hémolyse des globules rouges de manière dose-dépendante. Les globules rouges sont très sensibles aux effets toxiques de l'acide acétylsalicylique en raison de leur dépendance à leur membrane pour leur fonctionnalité. Des concentrations élevées peuvent provoquer une hémolyse, ce qui entraîne la destruction des globules rouges et une diminution du transport d'oxygène dans le corps. Ceci souligne l'importance de surveiller attentivement les doses administrées de cet anti-inflammatoire pour éviter des effets indésirables sur les cellules sanguines (**Jain et Bujold., 2024**).

La figure N°02 représente le taux d'hémolyse des globules rouges en fonction de la concentration des quatre extraits préparés à partir des graines de *Peganum harmala*. En comparaison avec l'anti-inflammatoire de référence, on constate que le pourcentage des quatre extraits est inférieur à celui de l'acide acétylsalicylique.

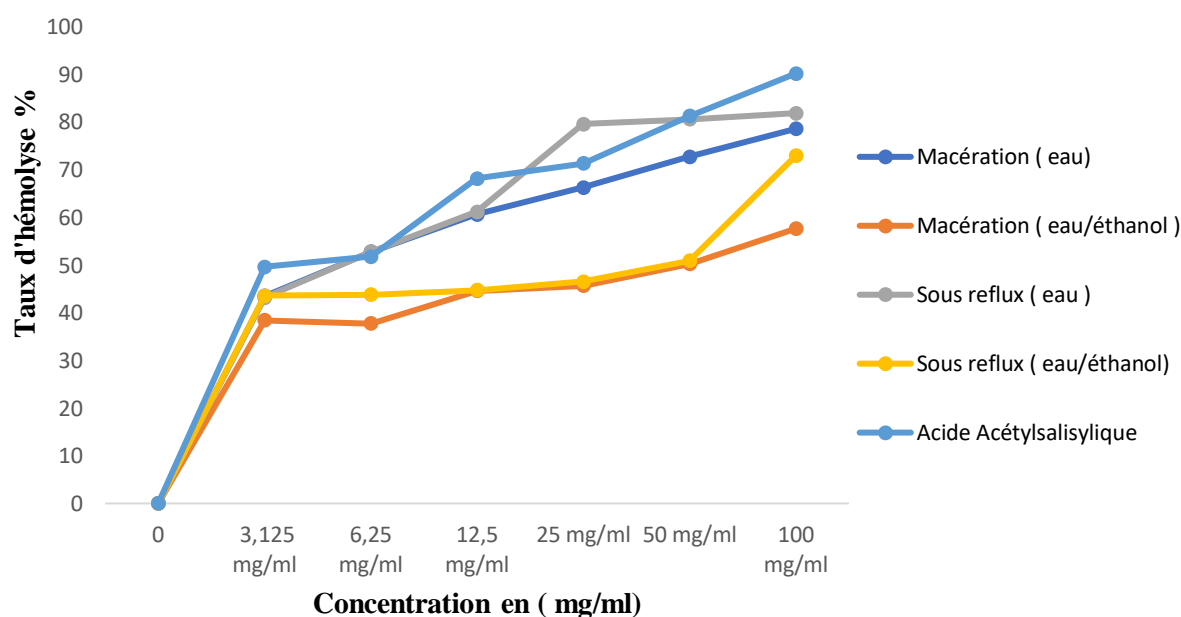


Figure N°02: Evolution du taux d'hémolyse (%) en fonction des différentes concentrations d'extraits des graines de *Peganum harmala* L et de l'acide acétylsalicylique.

Résultats et discussions

A la concentration 100mg/ml, nous remarquons que l'extrait aqueux obtenu par la méthode de sous-reflux présente le taux d'hémolyse le plus élevé et qui est estimé à 81,85% tandis que l'extrait eau/éthanol préparé par macération présente le taux d'hémolyse le plus faible (57,62%) par rapport aux autres extraits. Il est notable que l'extrait aqueux sous-reflux montre le rendement le plus élevé et que le macérât eau/éthanol présente le rendement le plus faible. Cela suggère que lorsque l'extrait est riche aux composés actifs, il présente un taux d'hémolyse plus élevé et une toxicité supérieure.

Pour l'extrait obtenu par méthode sous reflux (eau/éthanol) et par macération (eau), le taux d'hémolyse demeure inférieur à 72% et 78% malgré une augmentation des concentrations d'extraits.

Le taux d'hémolyse de l'extrait de macération (eau/éthanol) atteint un maximum de 57.62%, à la concentration de 100 mg/ml. Ceci indique que cet extrait présente un taux de toxicité faible par rapport aux autres extraits et à l'acide acétylsalicylique.

Si on classe nos extraits testés selon leur toxicité à la concentration de 100mg/mL par rapport à l'antiinflammatoire de référence on obtiendra l'ordre suivant :

Macération (eau/éthanol) < Sous reflux (eau /éthanol) < Macération (eau) < Sous reflux (eau) < acide acétylsalicylique.

Les graines de *Peganum harmala* sont toxiques en raison de la présence d'alcaloïdes tels que l'harmaline et l'harmine, qui sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (**Santillo et al., 2014 ; Doskaliev et al., 2021**).

Les alcaloïdes de *Peganum harmala* perturbent la dégradation de certaines substances chimiques dans le cerveau, comme la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline, ce qui peut causer des troubles neurologiques, gastro-intestinaux et cardiovasculaires sévères. Il est important de ne pas consommer les graines de *Peganum harmala* par voie orale sans supervision médicale adéquate en raison de leur potentiel toxique (**Alrebdy et al., 2023**).

L'intoxication au *Peganum harmala* peut être grave voire mortelle. Elle provoque des signes neurologiques, digestifs et cardio-vasculaires. Des cas cliniques expliquent le danger de consommation des graines de *Peganum harmala* par voie orale tels que ceux de **Moshiri et al., en 2013** qui ont présentait un cas clinique d'une femme âgée de 45 ans et qui a consommé 50 grammes de *P. harmala* mélangés à une cuillère de miel, en l'utilisant comme traitement pour l'hyperménorrhée. Après trois heures, elle ressentait des nausées, des vomissements, des vertiges, des tremblements, une ataxie et une confusion.

Résultats et discussions

200 cas d'intoxication au *Peganum harmala* L au Maroc ont été enregistrés par **Achour et al.**, en **2011**, parmi eux deux femmes enceintes. Ce qui a entraîné une hypertonie utérine chez la première patiente et un déclenchement placentaire chez la deuxième patiente.

Un homme de 37 ans atteint d'une dépendance à l'opium, souffrant d'indigestion, a consommé 150g de graines de Harmel et a ressenti des hallucinations visuelles, des douleurs abdominales, des vomissements sanguins, une tension artérielle, des tremblements musculaires, des convulsions et un ulcère gastrique de 2,5 cm (**Mahmoudian, 2002**).

Cette toxicité est aussi confirmée par l'étude de **Mezaour et al., (2021)** qui ont évalué les effets antiprolifératifs et cytotoxiques des fractions aqueuse et butanolique des flavonoïdes des feuilles de *Peganum harmala* sur les larves de *Saccharomyces cerevisiae*. Les résultats ont montré que les deux fractions aqueuse et butanolique présente un effet toxique sur les cellules de saccharomycyne (**Mezaour et al., 2021**).

Il est déconseillé de prendre les graines de *Peganum harmala* par voie orale, car elles ont un impact direct sur le système digestif, comme le confirme **Hassani et al., (2008)** qui ont étudié les effets de l'alimentation en *Peganum harmala* L sur le tube digestif du criquet pèlerin « *Schistocerca gregaria* Forsk ». Cette étude a révélé une diminution de la musculature circulaire externe de l'intestin moyen, ce qui entraîne un relâchement de l'intestin et une atrophie de la muqueuse (**Hassani et al., 2008**).

Bien que cette toxicité soit élevée, notre plante étudiée présente des propriétés biologiques importantes telles que des activités antibactériennes, antifongiques, antivirales, antioxydantes, antidiabétiques, antitumorales, antileishmaniales, insecticides, cytotoxiques, hépatoprotectrices et antinociceptives (**Asgarpanah et Ramezanloo, 2012 ; Zhu et al., 2022**)

Il est possible de profiter de cette toxicité en utilisant le *Peganum harmala* pour protéger l'environnement contre les insectes. Une étude a montré que l'extrait méthanolique de *P. harmala* était efficace comme insecticide contre *Tribolium castaneum*, avec un taux de 58% de mortalité après dix jours de traitement. Le fait d'incorporer l'extrait dans leur régime alimentaire a grandement limité la croissance des larves. On pourrait utiliser *P. harmala* pour réguler la population de ces insectes nuisibles (**Jbilou et al., 2008 ; Shuping et al., 2017**).

La présence d'intoxication chez les animaux est relativement rare, car les animaux évitent la consommation de *Peganum harmala* en raison de son goût désagréable et de son odeur nauséabonde, qui constituent un mécanisme de défense naturel de la plante. Dans son environnement naturel, la rue sauvage, dont fait partie le *Peganum harmala*, dégage un parfum repoussant qui dissuade les animaux herbivores de la dévorer (**Ozenda, 1991 ; UICN, 2001**).



Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Aujourd'hui, de nombreuses plantes médicinales ont des propriétés qui sont utilisées dans différents domaines tels que la médecine, la pharmacie et la cosmétique. Cependant, avant d'utiliser ces plantes, il est nécessaire de déterminer si elles présentent une toxicité pour l'être humain.

Dans la présente étude, l'objectif principal était d'évaluer la toxicité des extraits de graines de *Peganum harmala* vis-à-vis des globules rouges et de faire un screening phytochimique des extraits de ces graines.

Harmel est une plante administrée depuis longtemps dans la médecine traditionnelle, et elle est très répandue dans la wilaya d'Ain Témouchent.

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. Ces composés possèdent des propriétés psychotropes, anticancéreuses, antimicrobiennes, antiparasitaires, anti-inflammatoires, anticoagulantes, antioxydantes et hypocholestérolémiantes.

Le test de cytotoxicité effectué *in vitro* sur des globules rouges humaines a révélé des effets cytotoxiques de la plante sur ces cellules à des concentrations inférieures à celle de l'acide acétylsalicylique, ce qui suggère de prendre des précautions vis-à-vis de l'utilisation de cette substance végétale dans le traitement traditionnel. Bien que *Peganum harmala* pourrait être une alternative plus sûre dans certaines applications thérapeutiques, des précautions restent nécessaires en raison de ses effets potentiellement toxiques.

Pour améliorer la valorisation de ces ressources naturelles algériennes, différentes perspectives peuvent être mises en place, telles que :

- L'étude de nouvelles substances bioactives naturelles qui peuvent être utilisées pour répondre aux divers problèmes de santé et être un substitut aux médicaments synthétiques.
- La réalisation de différentes extractions en modifiant à chaque fois un des paramètres influençant le résultat d'extraction (le temps, le solvant, la méthode, la température d'extraction ...).
- L'étude de la toxicité des différents composés chimiques *in vivo* sur des modèles animaux.
- L'analyse de d'autres activités biologiques potentielles.



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.

Achour, S., Rhalem, N., Khattabi, A., Lofti, H., Mokhtari, A., Soulaymani, A., ... & Bencheikh, R. S. (2012). L'intoxication au *Peganum harmala* L. au Maroc: à propos de 200 cas. *Therapie*, 67(1), 53-58.

Ali, K., Khan, N., Rahman, I. U., Khan, W., Ali, M., Uddin, N., & Nisar, M. (2018). The ethnobotanical domain of the Swat Valley, Pakistan. *Journal of ethnobiology and ethnomedicine*, 14, 1-15.

Alilou, H., Bencharki, B., Hassani, L. I., & Barka, N. (2014). Screening phytochimique et identification spectroscopique des flavonoïdes d'*Asteriscus graveolens sub sp. odorus*. *Afrique Science: Revue Internationale des Sciences et Technologie*, 10(3).

Al-Qaisi, L.,(2021). "Therapeutic potentials of medicinal plants in the management of various diseases." *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 278, pp. 113-128.

Alrebdi, T. A., Fayyaz, A., Asghar, H., Kamal, A., Iqbal, J., & Piracha, N. K. (2023). Chemometrics and Spectroscopic Analyses of *Peganum harmala* Plant's Seeds by Laser-Induced Breakdown Spectroscopy. *Applied Sciences*, 13(5), 2780.

Amariz, I. A., da Silva, J. P., ValenÃ, E. C., Pereira, R. N., de Oliveira, A. P., & Rolim, L. A. (2019). Chemical study of *Peganum harmala* seeds. *African Journal of Biotechnology*, 18(21), 462-471.

Andres, C., Chen, W. C., Ollert, M., Mempel, M., Darsow, U., & Ring, J. (2009). Anaphylactic reaction to camomile tea. *Allergology International*, 58(1), 135-136.

Aouadhi, S. (2010). Atlas de risques de la phytothérapie traditionnelle à l'étude de 57 plantes recommandées par les herboristes. Mém. Mas. En toxicologie. Faculté de médecine de Tunisie.

Apostolico, I., Aliberti, L., Caputo, L., De Feo, V., Fratianni, F., Nazzaro, F., et 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.

Arab R, (2000). Effet insecticide des plantes melia azedarach l et *Peganum Harmala L* sue l'insecticide des céréales stochées tribolium castaneum herbest (coleoptera, tenebrionidae).

Mémoire option de valorisation des ressources végétales, université Ferhat Abbas, Sétif, pp. 20-22, 33-37.

Asgarpanah, J., & Ramezanloo, F. (2012). Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L. *Afr. J. Pharm. Pharmacol*, 6(22), 1573-1580.

Bakiri, N., Bezzi, M., Khelifi, L., & Khelifi-Slaoui, M. (2016). Enquête ethnobotanique d'une plante médicinale *Peganum harmala* l. dans la région de M'sila. *Revue Agriculture*, 1, 38-42.

Bammou, M., Daoudi, A., Slimani, I., Najem, M., Bouiamrine, E. H., Ibijbijen, J., & Nassiri, L. (2015). Valorisation du lentisque « *Pistacia lentiscus* L. »: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of applied biosciences*, 86, 7966-7975.

Batiha, G. E. S., Alkazmi, L. M., Wasef, L. G., Beshbishy, A. M., Nadwa, E. H., & Rashwan, E. K. (2020). *Syzygium aromaticum* L.(Myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities. *Biomolecules*, 10(2).

Bedouhene, W., Bouyemboul, F., Chouial, A., & Sebti, M. E. (2006). Evaluation de la toxicité de extraits de quelques plantes De la région de Jijel (Doctoral dissertation, Université de jijel).

BehidJ-Benyounes, N., Dahmane, T., Aknouche, F., & Demmouche, K. (2013). Screening phytochimique et évaluation de l'activité antimicrobienne des alcaloïdes des feuilles de *Peganum harmala* L. récoltées dans la région de M'sila. *Sciences & Technologie. C, Biotechnologies*, 27-37.

Bakiri, N, Bezzi, M, Khelifi L & Madjda, K. S. (2016). Enquête ethnobotanique d'une plante médicinale *Peganum harmala* l. dans la région de M'sila. *Revue agriculture*, Numéro spécial 1 (2016) 38 – 42.

Belghazi.S, Benbaziz.O, 2020.Répertoire de Quelques plantes toxiques au niveau de la Daïra de CHEMINE (Bejaia) et MANSOURA 5Bordj Bou Arreridj) Université Blida 1 Institut des Science Vétérinaires projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire P48

Bellassoued, K., Ghrab, F., Hamed, H., Kallel, R., van Pelt, J., Lahyani, A., ... & El Feki, A. (2018). Protective effect of *Cinnamomum zeylanicum* L. bark essential oil, on hepatic and renal toxicity induced by CCl4 in rats.

- 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 Material and Environmental Science*, 4, 558-565.
- Benbott, A., Mahdi, D., Derouiche, K., Saida, K., & Zellagui, A. (2018).** Nephrotoxicity of crude alkaloids extract of *Peganum Harmala* seeds in rats. *World Journal of Environmental Biosciences*, 7(3-2018), 63-66.
- Benbott, A., Mosbeh, C., Karouche, S., Hamadouche, N., & Mahdi, D. (2022).** Subacute hepatotoxicity of alkaloids extracts of *Peganum harmala* L. seeds in Wistar albino rats. *Notulae Scientia Biologicae*, 14(2), 11211-11211.
- Benbotta, A., Mahdia, D., Zellaguia, A., Moumena, Y., & Mosbaha, C. (2018).** Effect of alkaloids extract of *Peganum harmala* seeds on histo-function of rat's testes. *Journal of New Technology and Materials*, 277(7993), 1-7.
- Bensakhria, A. (2018).** Les Plantes Toxiques. *Toxicologie Générale*.
- Benyounes, N. B., Dahmane, T., Aknouche, F., & Demmouche, K. (2016).** Screening phytochimique et evaluation de l'activite antimicrobienne des alcaloïdes des feuilles de *Peganum harmala* L. recoltees dans la region de M'Sila. *Sciences & Technologie. C, Biotechnologies*, 21-30.
- Bézanger-Beauquesne, L., Pinkas, M., Torck, M., et Trotin, F. (1980).** Medicinal plants of temperate regions. *Medicinal plants of temperate regions*.
- Boerekamps, J. (2023).** *Peganum harmala* L.: A Review of Botany, Traditional Use, Phytochemistry, Pharmacology, Quality Marker, and Toxicity. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 31(1), 26-39.
- Bouloufa et Chetioui, (2018).** Étude phytochimique, activité anti oxydante et anti hémolytique des extraits de *Laurus nobilis*.
- Bouzaaka (2022).** Modélisation et étude in silico de quelques constituants phytochimiques de *Peganum harmala*.
- Bukhari, N., Choi, J. H., Jeon, C. W., Park, H. W., Kim, W. H., Khan, M. A., & Leet, S. H. (2008).** Phytochemical studies of the alkaloids from *Peganum harmala*. *Applied Chemistry*, 12(1), 101-4.

Chaachouay, N., Benkhniq, O., Douira, A., & Zidane, L. (2021). Poisonous medicinal plants used in the popular pharmacopoeia of the Rif, northern Morocco. *Toxicon*, 189, 24-32.

Chabrier J-Y., (2010). Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie, Thèse de Pharmacie, Université Henri Poincaré - Nancy 1, 183 p.
http://docnum.univlorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_CHABRIER_JEAN_YVES.pdf

Chopra I.C., Abral B.K. et Handa K.L. (1960). Les plantes médicinales des régions arides considérées surtout du point de vue botanique. UNESCO, ed., p. 48.

Derakhshanfar, A., Oloumi, M. M., & Mirzaie, M. (2010). Study on the effect of *Peganum harmala* extract on experimental skin wound healing in rat: pathological and biomechanical findings. *Comparative clinical pathology*, 19, 169-172.

Dobignard, A., & Chatelain, C. (2013). Index synonymique de la flore d'Afrique du Nord. Conservatoire et Jardin botaniques de la Ville de Genève.

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.

Edziri, H., Mastouri, M., Mahjoub, M. A., Patrich, G., Matieu, M., Ammar, S., ... & Aouni, M. (2010). Antibacterial, antiviral and antioxidant activities of aerial part extracts of *Peganum harmala* L. grown in Tunisia. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 92(7), 1283-1292.

El Alami, A. et Chait, A. (2017). Enquête ethnopharmacologique et ethnobotanique sur les plantes médicinales dans le Haut Atlas central du Maroc. *Revue Algérienne des Produits Naturels*, 5 (1), 427-445.

El Mihyaoui, A., Esteves da Silva, J. C., Charfi, S., Candela Castillo, M. E., Lamarti, A., & Arnao, M. B. (2022). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): a review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life*, 12(4), 479.

El-Abed N., Guesmi F., Mejri M, Marzouki Mn, Ben hadj Ahmed, S (2014). **Phytochemical** screening and assessment of antioxidant, antibacterial and cytotoxicityactivities of five tunisianmedicinal plants. *International journal of pharmaceuticalresearch and bio-science*. Vol3(4) :770-789.

- Elyebdri, N., Boumediou, A., & Addoun, S. (2017).** Ethnobotanical study on the usage of toxic plants in traditional medicine in the city center of Tlemcen, Algeria. *International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 11(11), 642-646.
- Esmaili, M. A., & Alilou, M. (2014).** Naringenin attenuates CC 14-induced hepatic inflammation by the activation of an Nrf2-mediated pathway in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 41(6), 416-422.
- Falahati, M., Fateh, F., & Kiani, J. (2011).** Evaluation of antifungal effects of *Peganum Harmala*. MAJALLAH-I DĀNISHGĀH-I 'ULŪM-I PIZISHKĪ-I QUM, Vol. 5, no. 3 pp. 14 – 17.
- FASLA, B. (2009).** Evaluation du potentiel antimutogène et génotoxique de plantes médicinales et analyse phytochimique (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
- Faye, L., & Champey, Y. (2008).** Plantes, médicaments et génétique-Quelles applications pour demain?. *médecine/sciences*, 24(11), 939-946.
- Fijałkowski, Ł., Skubiszewska, M., Grzešek, G., Koech, F. K., & Nowaczyk, A. (2022).** Acetylsalicylic acid—primus inter pares in Pharmacology. *Molecules*, 27(23), 8412.
- 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, 1-13.
- 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–e43. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.05.003>
- Ghedadba, N., Hambaba, L., Aberkane, M. C., Oueld-Mokhtar, S. M., Fercha, N., & Bousselela, H. (2014).** Évaluation de l'activité hémostatique in vitro de l'extrait aqueux des feuilles de *Marrubium vulgare* L. *Algerian Journal of Natural Products*, 2(2), 64-74.
- Ghulam Dastagir, G. D., Farrukh Hussain, F. H., & Inayat Ur Rehman, I. U. R. (2014).** Essential oil composition of some plants of family Zygophyllaceae and Euphorbiaceae.
- 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.

Govindappa M., Sadnamda T., Channabasava R and Vinay B., Raghavendra. 2011. In vitro antiinflammatory, lipoxygenase, xanthine oxidase and acetylcholinesterase inhibitory activity of *tecoma stans* (L) juss. Ex kunth. Vol 2 : pp: 277, 279.

Guay, P. (2001). Valorisation de résidus organiques par production de protéines d'origine unicellulaire. National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada, Ottawa.

Guergour, H. (2018). *Etude des aspects morphologiques, phytochimiques et pharmacotoxicologiques de la plante Peganum harmala* (Doctoral dissertation, Université Ferhat Abbas).

Hadjadj K, Mohammed, B., Mohammed, M., Abdelkader, O., & Rahmoun A., (2019). Importance des plantes médicinales pour la population rurale du parc national de Djebel Aissa (Sud ouest algérien). *Lejeunia, Revue de Botanique*.

Hammiche, V., Merad, R., Azzouz, M., & Goetz, P. (2013). Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen (Vol. 8). Springer Paris.

Hamsa, T. P., & Kuttan, G. (2010). Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TIMP and pro-inflammatory mediators both in vivo and in vitro. *European journal of pharmacology*, 649(1-3), 64-73.

Haouche, W., & Lounaci, S. (2023). Etude préliminaire de l'activité anti-inflammatoire des champignons endophytes foliaires d'*Urtica dioica* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Hassani, L. I., & Hermas, J. (2008). Effets de l'alimentation en *Peganum harmala* L.(*Zygophyllaceae*) sur le tube digestif du criquet pèlerin *Schistocerca gregaria* Forsk. (Orthoptera, Acrididae). *Zool. baetica*, 19, 71-84.

Hayes, A. W. (2008). Principles and Methods of. Toxicology.

Helali, A., Mokhtari, C., Ghouli, M. et Belhadef, MS (2020). Prévenir l'infection par le COVID19 : quelle place pour les plantes médicinales selon la population Algérienne. *Revue algérienne de pharmacie*, 3 (1), 2602-795X.

Hou, Y., Yang, L., Xu, S., Zhang, Y., Cheng, Y., Li, Y., ... & Xia, Q. (2021). Trypsin-type serine protease p37k hydrolyzes CPAP3-type cuticle proteins in the molting fluid of the silkworm *Bombyx mori*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 137, 103610.

Jain, N., & Choudhary, P. O. O. N. A. M. (2022). Phytochemistry, traditional uses and pharmacological aspect of *Thymus vulgaris*: a review. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(6), 1369-1379.

Jain, V., & Bujold, E. (2024). Dépistage du risque de prééclampsie et prophylaxie par l'acide acétylsalicylique. *CMAJ*, 196(5), E174-E176.

Jan, H. A., Abbasi, A. M., Sher, H., Bussmann, R. W., & Paniagua-Zambrana, N. Y. (2021). *Peganum harmala* L. Nitrariaceae. In *Ethnobotany of the Himalayas* (pp. 1461-1470). Cham: Springer International Publishing.

Jbilou, R., & Sayah, F. (2007). Effects of *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) seed extracts on the development of *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae). *International Journal of Tropical Insect Science*, 27(3-4), 199-209.

Karumi, Y. (2004). Identification of Active Principles of *M. balsamina* (Balsam Apple) Leaf Extract Y. Karumi," PA. Onyeyili and "VO Ogugbuaja. *Journal of Medical Sciences*, 4(3), 179-182.

Khademalhosseini, A. A., Tabatabaei, A., Akbari, P., Fereidouni, M. S., & Akhlaghi, M. (2015). Comparison of in vivo antiseptic and in vitro antimicrobial effects of *Peganum harmala* L. seeds ethanolic extract with Betadine. *J Coast Life Med*, 3(1), 70-7.

Kipré, G. R., Pandey, H. S., Seth, P., & Djaman, A. J. (2019). Technique for studying the toxicity of plant extracts by the mtt method.

La roche ,L., H;(2001). Toxicologie générale : 25.

Laigneau Jaques., (2000). Toxicité aigue et effet hypoglycémiant de l'extrait ethanolic des graines de la coloquinte (*citrilluscolocythis*)chez les rats wistar.

Lamchouri, F., Settaf, A., Cherrah, Y., Hassar, M., Zemzami, M., Atif, N., ... & Lyoussi, B. (2000). In vitro cell-toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell-lines. *Fitoterapia*, 71(1), 50-54.

Lavergne. (2013) Zygophyllacées. Disponible en format (URL) sur le site: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/zygophyllacees>.

Li, L. N. (2024). *Peganum harmala L.*: A Review of Botany, Traditional Use, Phytochemistry, Pharmacology, Quality marker, and Toxicity. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 27(6), 797-822.

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.

Mabrouk B, de Araujo, M. E. M., Houda, G., & Leila, B. B. K. (2017). Effets de l'acide salicylique sur l'activité antioxydante de Fenugrec (*Trigonella-foenum graecum L.*) cultivé en présence d'Arsenic et de Zinc.

Mahajna, S., Azab, M., Zaid, H., Farich, B., Battah, F., Mashner, S., & Saad, B. (2015). 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.

Mahmoudian, M., Salehian, P., & Jalilpour, H. (2002). Toxicity of *Peganum harmala*: review and a case report.

Majid, A. (2018). A review study of the chemical constituents and therapeutic effects of *Peganum harmala L.* *Global Journal of Pure and Applied Chemistry Research*, 6(2), 12-19.

Masengo, C. A., Ngbolua, J. P. K. T. N., Omeonga, S. L., Nzuzi, N. P., Ilumbe, G. B., & Mpiana, P. T. (2023). Étude phytochimique et évaluation de l'activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire, anti-drépanocytaire et cytotoxique des feuilles de *Lippia multiflora* Moldenke (Verbenaceae). *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 11(3), 303-312.

Mazari, A., Abdoun, L., Dif, N., Fedjer, Z., Blama, A., & Mahdeb, A. (2022). Phytochemical composition and antioxidant activity of *Pistacia lentiscus L.* leaves and berries oilcake extracts. *Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology*, 10(4), 669-677.

Mezaour, N. (2021). Evaluation in vitro de l'effet antiprolifératif des flavonoïdes des feuilles de *Peganum harmala L* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).

Mohammadpour D., Küpeli Akkol E., Al-Gazally ME., Bozorg-Ghalati F., Mohammadpour I (2023). Medicinal plants and their bioactive compounds in the control of hyperlipidemia: A comprehensive review

Mohan, C. (2006). Buffers. A guide for the preparation and use of buffers in biological systems, 20-21.

Moshiri, M., Etemad, L., Javidi, S., & Alizadeh, A. (2013). *Peganum harmala* intoxication, a case report. *Avicenna journal of phytomedicine*, 3(3), 288.

Mrabet A, Duflos M, Carbonnelle D, & Yin B, (2023). La phytothérapie: Une alliée de poids dans la prise en charge du diabète de type 2.

Najm, M. R., & Sultan, F. I. (2022, July). Evaluation of Phytochemical Constituents by GC-MS, HPLC and Biological Activity of *Peganum Harmala L.* Seeds Extract. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 1060, No. 1, p. 012097). IOP Publishing.

Nathiya, S., Durga, M., & Devasena, T. (2014). Therapeutic role of *Trigonella foenum-graecum* [fenugreek]—a review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 27(2), 74-80.

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.

Nissar Ahmad Khan, Aamir Raina, Nasir Aziz Wagay, Younas Rasheed Tantray. (2017). Distribution, Status, Pharmacological, and Traditional importance of *Peganum harmala L.* *International journal of advance research in science and engineering*. Vol. No.6.

OCDE, (2001). Toxicité orale aiguë - Méthode de la dose prédéterminée. Ligne directrice de l'ocde pour les essais de produits chimiques,420.

Oloyede, O. I. (2005). Chemical profile of unripe pulp of *Carica papaya*. *Pakistan journal of nutrition*, 4(6), 379-381.

Ouedraogo, S., Yoda, J., Traoré, TK, Nitiema, M., Sombie, BC, Diawara, HZ, ... & Semde, R. (2021). Production de matières premières et fabrication de médicaments à base de plantes médicinales. *Journal international des sciences biologiques et chimiques* , 15 (2), 750-772.

Ouzir, M., El Bairi, K., & Amzazi, S. (2016). Toxicological properties of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). *Food and Chemical Toxicology*, 96, 145-154.

Ozenda P. (1991). Flore et végétation du Sahara 3^{ème} édition, augmentée. Ed CNRS, Paris.

Paris R. et Dillemann G. (1960). Les plantes médicinales des régions arides considérées surtout du point de vue pharmacologique, UNESCO, ed., p. 71-72.

Philogène, B. J., Regnault-Roger, C., & Vincent, C. (2008). Biopesticides d'origine végétale: bilan et perspectives. *Biopesticides d'origine végétale, 2e édition, Lavoisier Tec & doc, Paris, France*, 1-24.

Pratama, M. R. F., Nasibova, T. A., Pratiwi, D., Kumar, P., & Garaev, E. A. (2021). *Peganum harmala* and its alkaloids as dopamine receptor antagonists: in silico study. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(3), 10301-10316.

REYENE, H., & NADIA, M. (2022). La cytotoxicité, la génotoxicité et la perturbation endocrinienne par les pyréthrinoïdes (Doctoral dissertation, Université Larbi Tébessi-Tébessa).

Sabrah, A. H., Yassen, G. H., Liu, W. C., Goebel, W. S., Gregory, R. L., & Platt, J. A. (2015). The effect of diluted triple and double antibiotic pastes on dental pulp stem cells and established *Enterococcus faecalis* biofilm. *Clinical oral investigations*, 19, 2059-2066.

Saeedeh, F., Oryan, S., Ahmadi, R. et Eidi, A. (2022). Évaluation des composants chimiques, des propriétés antioxydantes et de la toxicité mortelle des alcaloïdes extraits de l'espand (*Peganum harmala*). *Journal des sciences biologiques appliquées*, 16 (2), 257-265.

Salamon, R., Alperovitch, A., Conso, F., Jutand, M. A., Boutin, J. P., Coquin, Y., ... & Weinbreck, P. (2001). Rapport de mission du groupe de travail chargé d'analyser les données sanitaires relatives aux anciens combattants français de la guerre du Golfe. *Paris: Inserm*.

Salhi, S., Fadli, M., Zidane, L., & Douira, A. (2010). Medicinal plants used in traditional herbal medicine in the Rif, Northern Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(2), 337-348.

Santillo, M. F., Liu, Y., Ferguson, M., Vohra, S. N., & Wiesenfeld, P. L. (2014). Inhibition of monoamine oxidase (MAO) by β -carbolines and their interactions in live neuronal (PC12) and liver (HuH-7 and MH1C1) cells. *Toxicology in Vitro*, 28(3), 403-410.

Shahrajabian, M. H., Sun, W., & Cheng, Q. (2021). Improving health benefits with considering traditional and modern health benefits of *Peganum harmala*. *Clinical Phytoscience*, 7, 1-9.

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.

Shaliutina, O., Materiienko, A., Shaliutina-Kolešová, A., & Gazo, I. (2021). Using fish spermatozoa in vitro toxicity tests: A potential toxicology tool. *Aquaculture*, 539, 736647.

Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Semwal, P., Painuli, S., Özçelik, B., ... & Cho, W. C. (2021). *Peganum* spp.: a comprehensive review on bioactivities and health-enhancing effects and their potential for the formulation of functional foods and pharmaceutical drugs. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.

Sharma, A., Sharma, A., Wahengbam, S., Cooper, R., Singh, H., & Bhardwaj, G. (2022). Overview of Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology of *Peganum harmala* L. *Frontiers in Natural Product Chemistry: Volume 9*, 9, 95-124.

Shobana, S., & Vidhya, R. (2016). Evaluation of in vitro hemolytic activity of different parts of *Abutilon indicum* (linn.). *World J Pharm Sci*, 5, 1182-1196.

Signing, B. N. (2017). Évaluation de la Toxicité de Deux Lanthanides (La et Ce) Chez les Algues Vertes Unicellulaires à L'aide D'une Source Organique de Phosphore (Doctoral dissertation, Institut National de la Recherche Scientifique (Canada)).

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, 391-393.

Sofowora, A. (2010). *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. KARTHALA Editions.

Stalikas, C. D. (2007). Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of separation science*, 30(18), 3268-3295.

Tlili, H., Hanen, N., Ben Arfa, A., Neffati, M., Boubakri, A., Buonocore, D., Dossena, M., Verri, M., & Doria, E. (2019). Biochemical profile and in vitro biological activities of extracts from seven folk medicinal plants growing wild in southern Tunisia. *PloS one*, 14(9), e0213049.

Trease E, and Evans W.C. 1987). *Pharmacognosie*, Billiaire Tindall., London 3 th Ed., P61-62.

UICN (2001). *Connaissance, Valorisation et Contrôle de l'Utilisation de la Flore Sauvage en Médecine Traditionnelle (Plantes Médicinales)*.

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

Xu Y., Zhao, X., Zhang, D., Yang, Z. Y., Xu, C. Y., Liu, J., & Fang, L. (2023). New β -carboline alkaloids from the seeds of *Peganum harmala*. *Phytochemistry Letters*, 53, 166-169.

Zeggwagh, A. A., Lahlou, Y., & Bousliman, Y. (2013). Enquete sur les aspects toxicologiques de la phytotherapie utilisee par un herboriste à Fes, Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 14.

Zhu, Z., Zhao, S., & Wang, C. (2022). Antibacterial, antifungal, antiviral, and antiparasitic activities of *Peganum harmala* and its ingredients: A review. *Molecules*, 27(13), 4161.

Sites WEB :

- 1) Atlas Sahara. (2018). *Peganum harmala*. <http://atlassahara.org/Zygophyllaceae/Peganum%20harmala/Peganum%20harmala.html?cat=Zygophyllaceae>
- 2) Tela Botanica. (2023). *Peganum harmala*. <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-48199-synthese>
- 3) Tela Botanica – Liliane Roubaudi (cc-by-sa) - Apr 16, 2014 <https://bs.plantnet.org/v1/image/o/078a02e73b80b826b3a2d59fa95e5b22f7de111d>