

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Ahmed Draïa-Adrar

Code :



Faculté des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master en :
Filière : Biochimie Appliquée
Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

**Modélisation et étude *in silico* de quelques constituants
phytochimiques de *Peganum harmala***

Réalisé par :

Mlle Bouzaaka Fatiha

Mlle Guelalia Fatima Zohra

Mlle Mabrouki Djamila

Membres de jury d'évaluation :

Mlle TEHAMI W.	Président	MCB	Univ. Adrar
M. TAIEB BRAHIM M.	Encadreur	MAB	Univ. Adrar
M. FANDOU GOUMA O.	Examineur	MAA	Univ. Adrar

Année universitaire : 2021/2022

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
People's Democratic Republic of Algeria

Ministry of Higher Education and
Scientific Research
University Ahmed Draia of Adrar
The central library

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة أحمد دراية- أدرار
المكتبة المركزية
مصلحة البحث بالبيوغرافي

شهادة الترخيص بالإيداع

انا الأستاذ(ة): _____ طيب براهيم مصطفى

المشرف مذكرة الماجستير الموسومة بـ :

**Modélisation et étude *in silico* de quelques
constituants phytochimiques de *Peganum harmala*.**

من إنجاز الطالب(ة): _____ Bouzaaka Fatiha

و الطالب(ة): _____ Guelalia Fatima Zohra

و الطالب(ة): _____ Mabrouki Djamilia

كلية : _____ علوم و تكنولوجيا

القسم : _____ علوم الطبيعة و الحياة

التخصص: _____ بيوكيمياء تطبيقية

تاريخ تقييم / مناقشة: _____ 2022/06/22

أشهد ان الطلبة قد قاموا بالتعديلات والتصحيحات المطلوبة من طرف لجنة التقييم / المناقشة، وان المطابقة بين
النسخة الورقية والإلكترونية استوفت جميع شروطها.
وبإمكانهم إيداع النسخ الورقية (02) والإلكترونية (PDF).

- امضاء المشرف:

ادرار في: 2022/07/03



ملاحظة: لا تقبل أي شهادة بدون التوقيع والمصادقة.

Remerciements

*Avant tout, nous remercions Dieu le tout-puissant, pour nous avoir donné la force, le courage
Et la patience afin d'accomplir ce travail.*

*Un grande merci est destiné **chers parents**.*

Nous tenons à témoigner notre

*Profonde gratitude et remerciements à notre encadrant de recherche Monsieur : **TAIEB
BRAHIM Mustapha**, pour nous avoir fait confiance et nous avoir confié ce travail. Nous le
remercions pour nous avoir encouragé, orienté et conseillé. Et Merci également pour sa
disponibilité et sa patience. Nous le remercions vivement pour son soutien et sa grande
générosité, tout le long de notre travail.*

*Nous tenons également à remercier les membres du jury pour leur honorable présence
aujourd'hui afin d'examiner notre modeste travail.*

*Nous remercions également toute personne qui a participé à la réalisation de ce travail que ce
Soit de loin ou de près et tous les professeurs qui ont contribué à notre éducation et à notre
Formation.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos enseignants du département des sciences de la
nature et de la vie en général, et les membres administratifs de l'université Ahmed draya –
Adrar-*

En définitive. Nous remercions profondément nos familles et nos amis.

Merci.

Dédicace 1



A l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie

, j'ai pu réaliser ce modeste travail fruit de mes années d'études que je dédie :

*A ma très chère "mère" la lumière de mes yeux et le bonheur de ma vie qui m'adonnée
la vie, l'espoir et l'encouragement durant toutes mes années d'étude.*

*A mon secret de ma réussite, à mon adorable « **Mon père** » qui me soutient et qui est
toujours présent pour moi,*

Tes encouragements et ton motivation qui me réalise cette réussite.

*A mes fidèles amies " **Djamila et fatima Zohra**"*

A mes chers frères et A mes chères sœurs

A toute ma famille

A toute mes amies.



Fatiha

Dédicace 2



Avant tout, mes remerciements infinis sont adressés à « Dieu le Tout Puissant » de m'avoir donné le courage et la santé pour achever ce travail.

Je dédie cette mémoire:

À mes parents, aux êtres qui me sont les plus chers dans ce monde, qui ont fait des sacrifices immenses pour moi.

À mes sœurs et mes frères sans qu'ils attendent en retour tout au long de ces dernières années j'étais loin de chez eux mais ils ont été toujours présents dans mon âme et mon cœur.

*À mes fidèles amies **Fatiha** et **Fatima Zohra** ; je dédie ce travail à toute notre préparation, les jours et les nuits, nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie, A notre belle amitié, merci beaucoup.*

*À toute **ma famille**, À tous **mes professeurs**.*

*À tous **mes amis** surtout ma chère amie **Zineb** et mes collègues de la promotion de **master 2 Biochimie Appliquée 2022**.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis **merci**.*

Djamila



Dédicace 3



C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :

*A ma très **chère mère** qui Tu représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Sa prière et Sa bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne pourra être assez éloquente pour exprimer ce que elle mérite pour tous les sacrifices qu'elle n'a cessé de présenter depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*A mon **cher père** qui, malgré la distance, m'a toujours soutenu et encouragé. Je te remercie pour ta grande patience.*

*A me sœur **Djamila** qui sera fière de voir aujourd'hui le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie.*

*Et aux poussins de la famille : **Fardous et Asil***

*À toute les membres de la famille **Guelalia/ Bouhamidi***

J'adresse aussi mes dédicaces à mes amies que j'ai passé de magnifiques moments avec les quelles :

Nadjet /Zahira/ Mariam /Abdelhak /Abdou /Amina/Nassro

Et à mes Amis

Wafaa/Rima/Hadjer /Safaa

*A mes fidèles amies " **Djamila et Fatiha** "*

*A l'école paramédicale **ALI ABM SUD***

*A toute la promotion **biochimie appliqué 2022***

Fatima zohra



Résumé

Les plantes médicinales sont une source inépuisable de molécules bioactives à l'origine de plusieurs activités biologiques. De ce point de vue, nous nous sommes intéressés à l'étude *in silico* de quelques constituants phytochimiques de *Peganum harmala*, la plante qui appartient à la famille des Zygophyllacée, qui est utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne pour traiter une variété de troubles de santé. Notre objectif se penche sur l'étude de principaux composés de *Peganum harmala* qui montre une présence, des flavonoïdes et des terpénoïdes et d'alcaloïdes, ces derniers sont plus concentrés dans les graines que dans les autres parties de la plante d'où l'origine de leur toxicité par rapport ses différentes parties nous consacrons notre étude sur ces quatre alcaloïdes l'harmine, l'harmane, l'hamalol et l'harmaline. Ce travail, nous avons fait recourt à la prédiction *in silico* des propriétés physicochimiques de ces composés majoritaires de *Peganum harmala* en utilisant les bases de données PubChem et le serveur SwissADME. Les résultats ont montré que tous les composés étudiés de *Peganum harmala* sont sujet d'un bon candidat comme médicament pour ses vertus connu puisque il conserve les règles de Lipinski et celles de Veber, et possèdent une bonne absorption orale qui entraîne une bonne biodisponibilité.

Mots clés : *Peganum harmala*, propriété physicochimique, alcaloïdes, *in silico*, SwissADME.

Abstract

Medicinal plants are an inexhaustible source of bioactive molecules with several biological activities. From this point of view, we are interested in the *in silico* study of some phytochemical constituents of *Peganum harmala*, the plant belonging to the Zygophyllaceae family, which is used in Algerian traditional medicine to treat a variety of health disorders. Our objective is to study the main compounds of *Peganum harmala* which show a presence of flavonoids and terpénoïdes and alkaloids, the latter are more concentrated in the seeds than in other parts of the plant or the origin of their toxicity in relation to its different parts. We devote our study to these four alkaloids harmine, harmane, hamalol and harmaline. In this work, we resorted to *in silico* prediction of the physicochemical properties of these major compounds of *Peganum harmala* using the PubChem databases and the SwissADME server. The results showed that all the studied compounds of *Peganum harmala* are subject of a good candidate as a drug for its known virtues since it retains Lipinski's and Veber's rules, and possess a good oral absorption resulting in a good bioavailability.

Key words: *Peganum harmala*, physicochemical property, alkaloids, *in silico*, SwissADME,.

ملخص

تعتبر النباتات الطبية المصدر الذي لا ينضب للجزيئات النشطة بيولوجيا فهي أصلا لعدد من الأنشطة البيولوجية. من وجهة النظر هذه ، فقد اهتمنا بدراسة في السيلكون لبعض المكونات الكيميائية النباتية لنبات الحَرْمَلُ الشَّائِعُ، وهو نبات ينتمي إلى عائلة القديسية ، والذي يستخدم في الطب التقليدي الجزائري لعلاج مجموعة متنوعة من المشاكل الصحية. هدفنا هو دراسة المركبات الرئيسية للنباتة والتي تظهر وجود مركبات الفلافونويد و التربينويدات والقلويدات حيث أن هذه الأخيرة تتركز في البذور أكثر من الأجزاء الأخرى للنبات ، ومن هنا تظهر أصل سميتها مقارنة بالأجزاء الأخرى. ومن بين القلويدات التي استعملناها في دراستنا هذه القلويدات الأربعة : هارمين ، هارمان ، هامالول و هارمالين. في هذا العمل ، استخدمنا التنبؤ الافتراضي للخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذه المركبات الرئيسية من الحَرْمَلُ الشَّائِعُ باستخدام قواعد بيانات PubChem والخادم SwissADME. أظهرت النتائج أن جميع المركبات المدروسة من الحَرْمَلُ الشَّائِعُ هي عبارة عن مرشح جيد كدواء لخصائصه المعروفة لأنه يحفظ قواعد ليبينسكي وتلك الخاصة بـ فيبر ، يمتاز بامتصاص جيد عن طريق الفم مما يؤدي إلى توافر بيولوجي مثالي.

الكلمات المفتاحية : الحَرْمَلُ الشَّائِعُ ، الخصائص الفيزيائية والكيميائية، القلويدات، في السيلكون، SwissADME.

Table des matières

Résumé.....	I
Abstract	II
ملخص	III
Table des matières	IV
Liste des tableaux	VI
Liste des figures	VII
Liste des abréviations	VIII
Introduction.....	IX
Introduction.....	1
PREMIERE PARTIE Synthèse bibliographique.....	2
Chapitre I: étude de la plante médicinale de <i>Peganum harmala</i>	3
1. LES PLANTES MEDICINALES.....	3
1.1. Généralité.....	3
1.2. Définition des plantes médicinales.....	3
1.3. Origine des plantes médicinales.....	4
1.4. Utilisation des plantes médicinales	4
1.5. Principes actives des plantes médicinales	5
1.6. La Phytothérapie	5
1.7. Les modes de préparation des plantes médicinales	7
1.8. Les formes galéniques des Principesactifs des plantes médicinales	9
1.9. Compositions chimiques des plantes médicinales.....	9
1.10. Devenir de Principe actif.....	10
2. Présentation des plantes <i>Peganum harmala</i>	13
2.1. Généralités	13
2.2. Définition	13
2.3. Nomenclateurs et appellation.....	14
2.4. Classifications et taxonomie	14
2.5. Les Principes actives majeures de la plante	14
2.6. Description botanique.....	15
2.7. Répartition géographique	17
2.8. Constituants phytochimiques de la plante	18

2.9. Utilisation pharmacologique	19
2.10. Toxicités	22
3. Aspects phytochimique	23
3.1. Les alcaloïdes	23
3.2. Les composés phénoliques	32
3.3. Flavonoïdes	34
3.4. Les terpènes et Les terpénoïdes	35
CHAPITRE II: MODELISATION ET ETUDE IN SILICO	38
1. Modélisation et étude <i>in silico</i>	38
1.1. La Modélisation moléculaire	38
1.2. Étude <i>in silico</i>	38
2. Logiciel ACD/ChemSketch	38
2.1. Définition	38
2.2. Mode d'emploi du logiciel chemSketch	40
Deuxième partie Etude <i>in silico</i>	44
I. Matériel et méthodes	44
1. Matériel	44
1.1. La base des données PubChem	44
1.2. Les principaux composés d'espèce <i>Peganum harmala</i>	45
1.3. Le site SwissADME	45
2. Méthodes	49
2.1. Méthodes d'évaluation <i>in silico</i> des propriétés ADMET	49
II. Résultats et discussion	51
Conclusion	53
Conclusion générale	54
Références bibliographiques:	55

Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Classifications et taxonomie de Peganum harmala</i>	14
Tableau 2: Les doses toxiques des alcaloïde de β carboline sur Différents espèces.....	23
<i>Tableau 3: Structure moléculaire des principaux alcaloïdes du Peganum harmala.....</i>	24
<i>Tableau 4: Les principaux composés d'espèce de Peganum harmala.....</i>	45
<i>Tableau 5: Les formes SMILES et les identifiants des molécules testées.....</i>	45
<i>Tableau 6: Le profil ADME des molécules majoritaire alcaloïdes à partir du serveur SwissADME.....</i>	51

Liste des figures

<i>Figure 1: Les quatre principales étapes du cheminement d'un produit dans l'organise.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 2: Peganum harmala.....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 3: Tige feuillés de Peganum harmala</i>	<i>15</i>
<i>Figure 4: Feuilles de Peganum harmala L.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 5: Fruits de Peganum harmala L.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 6: Grains de Peganum harmala L.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 7: Fleurs de Peganum harmala L.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 8: Structures de l'harimine (A), de l'harimine (B), de l'harmaline (C), de l'harmalol (D), F=Peganum de Persicum.....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 9: Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes de la Peganum harmala L.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 10: Structure chimique de harmaline.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 11: Structure chimique de harmine.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 12: Structure chimique de harmalol</i>	<i>27</i>
<i>Figure 13: Structure général des alcaloïdes quinazolines de Peganum harmala</i>	<i>28</i>
<i>Figure 14: Phase I de métabolisme des alcaloïdes.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 15: Classification des composés phénoliques</i>	<i>33</i>
<i>Figure 16: Squelette de base des flavonoïdes.....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 17: Structure chimique l'isoprène.....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 18: Classification des terpènes selon le nombre.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 19: Utilitaire de dessin de structure ACD ChemSketch.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 20: Une autre façon de presenter une structure dessinée en utilisant ACD ChemSketch</i>	<i>40</i>
<i>Figure 21: fenêtre principale du logiciel.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 22: Fenêtre Modifier le texte(Gillet, 2011).....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 23: Formule développée du butan -2-ol.....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 24: Page d'accueil de la base des données pub Chem</i>	<i>44</i>
<i>Figure 25: Page de soumission de Swiss ADME</i>	<i>46</i>
<i>Figure 26: Les valeurs des paramètres calculés.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 27: Le radar de biodisponibilité permet d'avoir un premier aperçu de la ressemblance médicament d'une molécule.....</i>	<i>49</i>

Liste des abréviations

2D : Two-dimentional.

3D : Three-Dimensional.

BPAR : bonnes pratiques de récolte.

C :Le carbone.

CHI : la chalcone isomérase.

CHR : la chalcone réductase.

CHS : la chalcone synthase.

COX2: la cyclo oxygénase

DFR : dihydroflavonol réductase.

DDT :dichloro diphényl trichloroéthane.

DMT: diméthylryptamine.

F3H: flavone-3 hydroxylase.

GI: gastro-intestinaux.

HERG: Human ether-a-go-go related gene.

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry.

IV : intraveineuse.

LD 50 : Dose létale 50.

MAOI-A : Inhibiteur de la monoamine oxydase A.

MAOI-A : la monoamine oxydase A.

OH :Radical hydroxyle.

P.M :Poids Moléculaire.

PAM:Plantes aromatique et médicinales.

PPAR γ : Peroxysomes Gamma Proliferator-Activated.

PPI-2 :le pyrophosphate d'isopentène-2-yle.

PPI-3 :le pyrophosphate d'isopentène-3-yle.

P450: enzymes du cytochrome.

ROE: espèces réactives de l'oxygène.

SNC : Système Nerveux Central.

TPSA : Topological Surface Area.

UV :ultraviolet.

INTRODUCTION



Introduction

Les ressources végétales spontanées constituent jusqu'à ce jour une source d'intérêt primordial pour l'homme et ses besoins. Elles représentent aussi un phytomédicament appréciable par la population de certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement. En Afrique, la médecine traditionnelle contribue à la satisfaction des besoins en matière de santé de plus de 80% de la population. Ces ressources comptent environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales. **(DAHEL MESSAOUDI, 2018).**

L'Afrique du Nord possède l'une des plus anciennes et plus riches traditions associées à l'usage des plantes médicinales où elles sont très importantes pour les habitants dans beaucoup d'endroits. L'Algérie est une plateforme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules ayant des propriétés pharmacologiques originaires de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication **(Guergour, 2018).**

De nombreux scientifiques et médecins sont intéressés à la recherche dans le domaine de la phytothérapie en raison de son efficacité et étant la source la plus importante pour la fabrication des médicaments. L'Algérie possède une flore végétale riche et diversifiée. Parmi les plantes médicinales qui constituent le couvert végétal, se trouve le genre *Peganum*, ce dernier est largement distribué dans les régions arides et semi-arides **(Bendjemel et Bacha, 2021).**

Le présent travail porte sur l'étude de la plante médicinale, et plus particulièrement de *Peganum harmala*.

L'objectif de cette présente étude bibliographique est une synthèse des travaux concernant l'identification des composés chimiques présents dans les graines de *Peganum harmala* L.

Nous avons choisi de faire une étude *in silico* des propriétés physico-chimiques des principaux composés de *Peganum harmala* à l'aide du serveur SwissADME et les bases de données PubChem. L'organisation de ce mémoire s'est faite en deux parties :

- 1- Partie 1 : Synthèse bibliographique qui sera subdivisée en deux chapitres:
 - Dans le premier chapitre qui est consacré à "l'étude de la plante médicinale du *Peganum harmala* " : nous faisons une étude des plantes médicinales ensuite la présentation des plantes du *Peganum harmala* et nous avons étudié encore l'aspect phytochimique.

- Dans le deuxième chapitre qu'est consacré à l'étude *in silico*" présentera premièrement Modélisation et étude *in silico* ensuite Logiciel ACD/ChemSketch.
- 2- Partie2: partie expérimentales: Cette partie nous sera classée en deux :
 - Première partie est une présentation du matériel et méthodes.
 - La deuxième est les résultats et discussion.

Ce mémoire se termine par une conclusion.

PREMIERE PARTIE

Synthèse bibliographique



Chapitre I: Etude de la plante médicinale de *Peganum harmala*

1. Les plantes médicinales

1.1. Généralité

L'histoire des plantes aromatiques et médicinales est associée à l'évolution des civilisations. Dans toutes les régions du monde, l'histoire des peuples montre que ces plantes ont toujours occupé une place importante en médecine. On appelle plante médicinale toute plante renfermant un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies. (Makhloufi, 2008).

Les plantes aromatiques sont utilisées comme tous les végétaux en médecine, en parfumerie, en cosmétique et pour l'aromatisation culinaire. Elles font partie de notre quotidien sans que nous le sachions. Il reste difficile de définir les molécules responsables de l'action, bien que certains effets pharmacologiques prouvés sur l'animal aient été attribués à des composés tels que les alcaloïdes des terpènes, stéroïdes et des composés poly phénoliques. Aujourd'hui il a été estimé que les principes actifs provenant des végétaux représentent 25% des médicaments prescrits soit un total de 120 composés d'origine naturelle provenant de 90 plantes différentes (Makhloufi, 2008).

1.2. Définition des plantes médicinales

La plante médicinale bénéficie de plusieurs définitions tout aussi valables les unes que les autres. La définition de la circulaire N° 346 du code de la santé publique de juillet 1979 désigne, par exemple, comme plante médicinale tout végétal possédant des propriétés médicamenteuses, sans avoir aucune utilisation condimentaire, hygiénique ou alimentaire. De son côté, la Pharmacopée française définit la plante médicinale comme une « drogue végétale » pouvant être utilisée en entier ou en partie pour ses propriétés médicamenteuses. Cette seconde définition admet toutefois qu'une plante médicinale peut être utilisée pour des usages hygiéniques, condimentaires ou alimentaires. L'OMS ne donne pour sa part aucune définition exacte de la plante médicinale. L'organisation reconnaît par contre qu'il existe des médicaments à base de plantes, utilisés dans des formes de médecine traditionnelle. Ces médicaments englobent les plantes entières, les préparations à base de plantes, des produits finis et des matières végétales. A partir de ces positions quelque peu différentes, on peut donc définir une plante médicinale comme étant un végétal en entier ou en partie, utilisé en extrait, ou tel quel qui possède des vertus naturelles et peut être utilisé à des fins thérapeutiques à une dose recommandée par un professionnel de la

médecine par les plantes. Les vertus thérapeutiques des plantes résultent de leur composition moléculaire, plus précisément de substances qui sont présentes dans leurs feuilles, tiges, racines ou graines. Ces substances sont couramment appelées principes actifs. La connaissance de la densité de ces principes actifs dans une plante permet de définir les dosages des traitements médicamenteux utilisant les végétaux (**Bournot, 2016**).

1.3. Origine des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont caractérisées par deux origines. Ce sont les plantes spontanées dites "sauvages" ou "de cueillette", et les plantes cultivées.

1.3.1. Plantes cultivées

Ces plantes permettent, grâce aux techniques de culture standardisées d'obtenir des matières premières de bonne qualité en quantité suffisante et homogènes. En effet, la culture des plantes médicinales répond à des directives de l'OMS sur les bonnes pratiques agricoles et des bonnes pratiques de récolte (BPAR) relatives aux plantes médicinales. Elles s'appliquent à la culture, à la récolte des plantes médicinales et à certaines opérations postérieures à la récolte. Les directives peuvent être adaptées à la réglementation en vigueur dans les différents pays. En plus de tous ces bénéfices sur la qualité, la culture pallie la dispersion ou la disparité des peuplements naturels. L'importante diversité créée au sein des espèces cultivées, bien que très inférieure à celle de la flore spontanée, constitue aussi un réservoir de spécificités génétiques (**Ouedraogo, 2021**).

1.3.2. Les Plantes spontanées

Elles furent les seules utilisées autrefois et représentent encore aujourd'hui un pourcentage notable du marché. Leur répartition dépend du sol et surtout du climat. Nous pouvons répertorier les principaux facteurs influençant leur développement ci-après. Les plantules se développent efficacement et naturellement dans le sol qui leur est le plus favorable. Aussi les conditions climatiques exercent une part importante sur la répartition des plantes médicinales. C'est en fait un ensemble de plusieurs facteurs qui constituent le climat et ceux-ci vont donc permettre un développement plus ou moins poussé de la plante jeune (**Kabhoun etLadjal, 2021**).

1.4. Utilisation des plantes médicinales

Pendant longtemps, les plantes ont été utilisées uniquement en nature, sous forme de tisanes ou de poudres. Maintenant beaucoup sont présentées en gélules, mais il existe de nombreuses formes d'utilisation des plantes médicinales. Quelle que soit leur présentation,

elles jouissent d'un regain d'intérêt largement suscité et entretenu par la publicité ainsi que par d'innombrables ouvrages de vulgarisation .(**Chabrier, 2010**).

De plus en plus de plantes sont utilisées en mélange. Pour ces préparations, des règles de bonnes pratiques officinales ont été instaurées. De nombreux paramètres sont à respecter comme le nombre de plantes, les associations possibles, la saveur, ou encore le goût qui devra être adapté au client. L'âge du patient et son état devront également être pris en compte. La menthe par exemple, sera évitée chez un patient ulcéreux .Signalons également que de nombreuses plantes s'emploient uniquement en homéopathie . C'est par exemple le cas de la souche *Arum triphyllum* provenant de l'Arum à trois feuilles ,ou Navet indien, appartenant à la famille des Araceae. Elle est utilisée en dilution dans le traitement des affections respiratoires et du surmenage de la voix .(**Chabrier, 2010**).

Pour finir il ne faut pas oublier que les plantes médicinales sont aussi utilisées dans la thérapeutique vétérinaire. Citons comme exemple le Serpolet (*Thymus serpyllum* L.) qui est utilisé comme antiseptique, ou contre les entérites et les parasitoses des volailles (**Chabrier, 2010**).

1.5. Principes actives des plantes médicinales

Les principes actifs des plantes médicinales sont des substances contenues dans le végétal. Leur unité est ce que l'on appelle le 'totum' c'est-à-dire l'ensemble des molécules actives fournies par la plante. C'est cette synergie des composés chimiques qui donne à la plante toutes ses propriétés thérapeutiques. D'où son appellation : "médicinale "puisqu'elle permet de soigner avec l'explosion de la chimie de synthèse, les plantes médicinales sont réduites à l'état de matière première. Les médicaments puisent leur principe actif du végétal en l'isolant et en le synthétisant. La médecine allopathique a souvent recours qu'à un seul principe actif ce qui le rend très souvent "agressif». Contrairement à la plante, qui les possède tous ce qui donne un juste équilibre (**Guyon, 2020**).

1.6. La Phytothérapie

1.6.1. Définition

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques :*phuton*et*therapeia* qui signifie respectivement "plante" et "traitement"(**Boumerfeg, 2020**).

La phytothérapie est donc une thérapeutique destinée à traiter certains troubles fonctionnels, certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparations à base de plantes. C'est une thérapeutique inspirée de la médecine traditionnelle basée sur un savoir

empirique enrichi au fil des générations. C'est ce qu'on appelle la « phytothérapie traditionnelle », qui est toujours grandement utilisée dans certains pays qui perpétuent les usages de leurs ancêtres (**Limonier, 2018**).

1.6.2. Les types de phytothérapie

On peut la distinguer en deux types de pratiques :

La Phytothérapie traditionnelle Elle relève du concept philosophique voire de l'idéologie pour certains, ou trouve sa justification dans l'empirisme pour d'autres, c'est la forme de phytothérapie la plus controversée. Les plantes médicinales représentent depuis des siècles le plus important réservoir thérapeutique. En l'absence d'outils scientifiques, un ensemble de connaissances s'est constitué par l'observation et par l'expérience. Certaines propriétés des plantes médicinales ont pu être mises en avant dans le cadre d'une démarche globale. En effet, les principes actifs n'ont été isolés qu'au début du XIX^{ème} siècle, alors que jusqu'à cette date, les plantes ou parties de plantes étaient utilisées telles quelles, subissant de moindres transformations (macérations, infusions, alcoolats...). De même, l'observation de l'éventuelle activité d'une plante sur l'organisme ne pouvait être révélée que par la modification de la symptomatologie du patient. De fait, l'approche traditionnelle revêt un caractère « intégral », « global » qui l'éloigne de l'approche médico-scientifique occidentale actuelle qui, elle, tend davantage à la purification, à l'isolement des substances et à l'identification précise des mécanismes d'action pharmacologique sur des récepteurs, des cellules ou des organes. Il n'en demeure pas moins que cette approche offre une échelle d'observation inégalée, tant sur la durée que pour le nombre de sujets (**Jorite, 2015**).

Phytothérapie moderne : Une pratique basée sur les avancées scientifiques qui recherche des extraits actifs de plantes. Cette pratique conduit aux phytomédicament et selon la réglementation en vigueur dans le pays, la circulation des phytomédicament est soumise à l'autorisation de mise sur le marché. On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique. (**Jorite, 2015**).

Aromathérapie Terme créé par René-Maurice Gatte fossé, L., aromathérapie est une technique médicale qui fait appel aux vertus thérapeutiques des huiles essentielles extraites des PAM dans un but curatif, ainsi que pour le bien-être physique, psychique et mental. Elle fait partie intégrante de la phytothérapie moderne. Elle a pour objet de renforcer et stimuler les systèmes de défense naturelle présents dans l'organisme et elle constitue l'une des méthodes les plus remarquables pour contrer les effets préjudiciables du stress. (**Chaachouay, 2020**).

Allopathie (Du grec « állos » = autre, et « páthos » = maladie) au sens strict est une méthode de traitement qui repose sur l'administration des substances visant à produire les effets contraires à ceux de maladie à combattre. Par extension, l'allopathie désigne souvent la médecine conventionnelle. (Chaachouay, 2020).

Gemmothérapie Le terme gemmothérapie provient du latin « gemmae » qui signifie à la fois «bourgeon » et « pierre précieuse » et du grec « therapeia » qui se réfère à la thérapie. Elle se fonde sur l'utilisation d'extrait alcoolique de tissus jeunes de végétaux tels que les bourgeons et les racines. (Chaachouay, 2020)

Homéopathie L'homéopathie (du grec « hómoïos » = semblable, « páthos » = maladie) s'oppose à l'allopathie, et consiste à traiter le patient à l'aide des substances qui provoqueraient chez l'individu sain, et à dose pondérale, des troubles semblables à ceux que présente le malade. Les dilutions infinitésimales n'interviennent que pour atténuer les effets secondaires de la maladie iatrogène ainsi créée (Chaachouay, 2020).

1.7. Les modes de préparation des plantes médicinales

Le mode de préparation d'un produit phytothérapeutique peut avoir un effet sur la quantité du principe actif présent. Pour produire une préparation, il existe plusieurs méthodes, en fonction de l'effet thérapeutique recherché. Celles de base sont trois, regroupées sous le nom générique de tisanes. Il s'agit de :

- **L'infusion** consiste à verser sur la plante de l'eau potable bouillante et à laisser refroidir 2 à 15 minutes en couvrant la préparation. L'infusion convient aux plantes fragiles (fleurs et feuilles) (Bensalek, 2018).
- **Décoction** Cette méthode s'applique essentiellement aux parties souterraines de plante et écorces, qui libèrent difficilement leurs principes actifs lors d'une infusion. Elle consiste à extraire les propriétés des plantes en les laissant infuser dans l'eau qu'on porte à ébullition, laisser refroidir et filtrer (Chaachouay, 2020).
- **Macération** La macération consiste à faire tremper les plantes dans un solvant (eau, alcool ou huile), à température ambiante, pendant un temps assez long (de quelques heures à plusieurs jours, voire plusieurs semaines). Elles se pratiquent lorsque les substances actives de la plante risquent d'être détruites par la chaleur ou nécessitent un temps très long pour se dissoudre (Boumerfeg, 2020).

• **Les extraits** sont des substances fluides, semi-liquides ou solides, résultant de l'évaporation d'un suc de plantes ou d'une solution obtenue en traitant une substance végétale par un solvant approprié (eau, éther, alcool), afin d'obtenir une substance fluide, molle ou sèche.

Un extrait se fabrique en deux temps:

- On extrait d'abord le produit, soit par macération, décoction, infusion ou lixiviation (opération qui consiste à faire passer lentement un solvant à travers un produit pulvérisé et déposé en couche épaisse, pour en extraire un ou plusieurs constituants solubles).
 - Puis on évapore, soit à l'air libre soit en étuve sous vide.
 - On trouve trois sortes d'extraits:
 - Extraits fluides : sont des préparations liquides préparées uniquement à partir d'éthanol ou d'eau.
 - Extraits mous : ce sont des préparations de consistance intermédiaire, se situant

Entre l'extrait fluide et l'extrait sec, obtenues par évaporation partielle du solvant

(Éthanol ou eau exclusivement).

- Extraits secs : sont des préparations solides obtenues par évaporation du solvant. La teneur finale est ajustée au moyen de substances inertes appropriées ou au L'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des troubles fonctionnels intestinaux dans le contexte marocain moyen d'un autre extrait sec provenant de la matière première utilisée pour sa préparation. **(Boumerfeg, 2020)**.
- **Les alcoolés** ce sont des préparations de liquides qui se dissolvent grâce à l'alcool éthylique dont la quantité sur les matières végétales ou chimiques, est définie préalablement. Le titre de l'alcool est défini suivant les principes à dissoudre.
 - Les alcoolatures : Les alcoolatures sont obtenues par macération de la plante fraîche dans l'alcool.
 - Les alcoolats : Ils sont obtenus par macération de la plante fraîche ou sèche dans l'alcool afin d'obtenir par distillation les principes actifs volatils **(Bensalek, 2018)**.
- **Les teintures** Des préparations résultant de l'extraction des principes actifs d'une plante par macération dans de l'alcool éthylique à titre alcoolique qui varie selon le type de drogue ; il peut être 60° (principes actifs très solubles), à 70°, à 80° ou 90° (produits résineux et huiles volatiles), soit de poudre de plante fraîche soit de plante sèche **(Boumerfeg, 2020)**.

1.8. Les formes galéniques des Principes actifs des plantes médicinales

- **Compresse** Pour réaliser une compresse, il suffit d'imbiber un linge propre d'une infusion concentrée ou d'une décoction de plante. Appliquer-la sur l'endroit affecté et maintenir par un bandage. Une compresse a les mêmes utilisations qu'un cataplasme.
- **Sirop** Le sirop a pour fonction de masquer la saveur désagréable des substances à ingérer. Sa préparation consiste à mélanger en quantité égale, des infusions ou décoctions avec du miel ou du sucre. Faire chauffer à feu doux en remuant jusqu'à obtenir un liquide épais ou sirop. Ce dernier est consommé après dilution, à raison d'une cuillère à soupe dans un verre d'eau ou de préférence dans une tisane. Le sirop peut être conservé pendant un an.
- **Suc** Le suc ou jus s'obtient notamment en pressant le fruit frais ou bien en broyant la plante. Il est préférable d'utiliser une plante fraîche mais parfois quand elle est trop épaisse ou donne peu de jus, il est nécessaire de la cuire dans un peu d'eau. Une fois la purée de pulpe obtenue, filtrer et récolter le suc. Cette méthode est rarement employé car le suc est souvent très amer et ne se conserve pas.
- **Poudre** Après élimination des corps étrangers et parties inertes, les drogues sèches sont réduites en poudre au moyen de moulins, broyeurs, concasseurs etc.... Le produit de broyage est tamisé et conservé dans des bocaux bien fermés à l'abri de la lumière (Kabahoum et Ladjal, 2021).

1.9. Compositions chimiques des plantes médicinales

La plante possède une composition chimique complexe, constituée de plusieurs Substances. Cette composition complexe résulte de l'interaction de la plante avec son Environnement. En effet, elle puise par ses racines dans le sol l'eau, les minéraux (oligoéléments et macroéléments) nécessaires à sa croissance. Elle réalise la photosynthèse dans ses feuilles, elle élabore des molécules complexes appelées composés organiques Les substances élaborées par les plantes sont classées en deux groupes :

- **Métabolites primaires** qui sont nécessaires à la vie végétale et qui ne présentent qu'une activité pharmacologique de base (les glucides tels que la cellulose et l'amidon, Les lipides, les enzymes...)
- **Métabolites secondaires** ou spécialisés qui sont de composition plus complexe et généralement regroupés dans les grandes familles chimiques telles que les polyphénols, les terpénoïdes et les alcaloïdes. Ce dernier groupe de métabolites

renferme les molécules les plus utilisées en thérapeutique. Elles sont également d'un grand intérêt pour la plante car elles la protègent des rayons du soleil, des oxydations et interviennent comme signaux d'échange avec son environnement (pour se protéger d'autres espèces ou pour attirer les insectes pollinisateurs). Malgré de nombreuses recherches sur les drogues végétales, très peu de métabolites secondaires ont pu être isolé et identifié (Salfo et al., 2021).

1.10. Devenir de Principe actif

1.10.1. Définition ADMET

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des **effets** bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques). Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le **métabolisme**.

Dans cette section, il sera question des quatre principales étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme (figure 1) (Gilles, 2004).

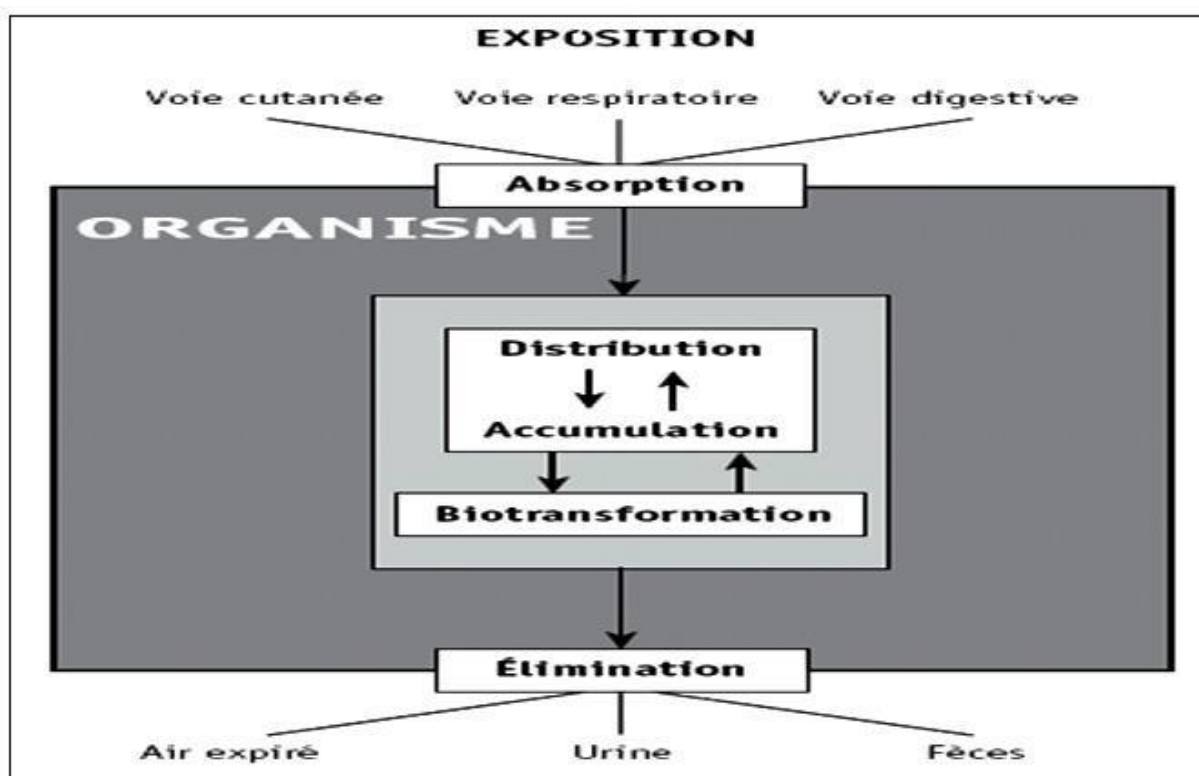


Figure 1: Les quatre principales étapes du cheminement d'un produit dans l'organisme (Gilles, 2004)

a. Absorption

L'absorption est l'incorporation d'une substance par l'organisme. Pour être absorbée, une substance doit traverser l'une des couches de cellules qui nous maintient « à l'intérieur » et le Reste du monde « à l'extérieur » : la peau (y compris les muqueuses), les poumons et le tractus gastro-intestinal. La plupart des substances sont absorbées par diffusion passive à travers les membranes ; un petit nombre d'atomes et de molécules biologiquement important est activement absorbé par les cellules. La solubilité dans les membranes étant le principal facteur affectant l'absorption La règle de Lipinski (règle des cinq) permet de prédire si un candidat médicament sera peu ou pas absorbé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D), et cela en fonction des 5 règles suivantes :

- La masse moléculaire $MW < 500 \text{ Da}$;
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène $HBD < 5$;
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène $HBA < 10$; La valeur du Coefficient de partage eau/octanol $\log P$ (lié à la pénétration cellulaire) est < 5 Il est mesuré par la distribution du composé neutre (non ionisé) entre la phase non aqueuse (octanol) et la phase aqueuse (eau). Il sort de descriptor quantitatif de la lipophilicité.

Des compléments ont été apportés, notamment par Veber :

- Le nombre de liaisons de rotation (FRB) est < 10 .
- La surface polaire de la molécule (PSA) est $< 140 \text{ \AA}^2$.

La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou TPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hémato encéphalique) **Kadriet al. 2021**).

b. Distribution

Après avoir atteint la circulation sanguine, le produit peut être transporté dans tout l'organisme. C'est ce qu'on appelle la distribution.

En plus de l'oxygène, de divers éléments nutritifs essentiels au fonctionnement de l'organisme et des déchets, le sang transporte aussi des toxiques. Ceux-ci peuvent alors entrer en contact avec des cellules et se fixer dans certains tissus. Ainsi, les pesticides organochlorés comme le DDT se concentrent dans les tissus adipeux. Ils peuvent y rester emmagasinés sans causer d'effets toxiques pendant une période plus ou moins longue. En revanche, ils peuvent causer des effets toxiques dans d'autres tissus ou organes où ils sont présents en quantités moindres.

La nature, l'intensité et la localisation de ces perturbations dans l'organisme diffèrent d'un produit à l'autre et dépendent souvent de la dose. **(Gilles, 2004)**.

c. Métabolisme

Appelé aussi biotransformation, il s'agit d'un processus qui mène à la transformation métabolique de composés étrangers (xénobiotiques) dans l'organisme. En règle générale, le métabolisme convertit les xénobiotiques liposolubles en métabolites hydrosolubles, de poids moléculaire plus élevé et faciles à éliminer. En effet une famille d'enzymes hépatiques appelés le système des cytochromes P450 peuvent convertir les produits chimiques en espèces réactives de l'oxygène (ROE), intermédiaires réactifs, radicaux libres et autres. L'inhibition des enzymes du cytochrome P450 est indésirable en raison du risque d'effets secondaires graves liés aux interactions médicamenteuses.

Un médicament rapidement métabolisé nécessitera plusieurs doses quotidiennes ou une perfusion continue pour maintenir un taux plasmatique thérapeutique adéquat. De même, un médicament très stable, difficilement métabolisé, pourrait avoir une demi-vie prolongée, ce qui pourrait influencer sur sa sécurité **(Kadri et al. 2021)**.

d. L'excrétion

Ce processus consiste à rejeter le produit inchangé ou ses métabolites à l'extérieur de l'organisme. L'**excrétion** peut se faire par voie rénale (l'urine), gastro-intestinale (les selles), pulmonaire (l'air expiré), cutanée (la sueur) ou lactée (le lait).

Par exemple, le sang transporte de nombreux produits vers les reins, dont plusieurs déchets provenant du métabolisme. Les reins filtrent le sang, remplissant ainsi une fonction essentielle au maintien de l'équilibre des éléments sanguins et assurent l'élimination de nombreux produits **(Gilles, 2004)**.

e. Toxicité

La réponse de l'organisme à un toxique dépend, entre autres, de la quantité du produit présent dans un tissu ou un organe. Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique. Notamment les phases toxicodynamiques et toxicocinétique.

- La **toxicodynamie** s'intéresse à l'influence qu'exerce un toxique sur l'organisme et aux facteurs qui interviennent dans la réponse toxique.

- La **toxicocinétique** s'intéresse à l'influence qu'exerce l'organisme sur un toxique. Cette influence découle des processus (l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'élimination) qui gouvernent le cheminement du toxique dans l'organisme (Gilles, 2004).

2. Présentation des plantes *Peganum harmala*

2.1. Généralités

La famille des zygophyllacées, une petite famille de plantes dicotylédones et angiospermes qui rassemble plus ou moins 240 espèces réparties essentiellement dans les zones arides des régions tropicales et subtropicales. Le genre *Peganum* tient son nom du grec et est attribué aux espèces de la rue, alors que le nom de l'espèce *harmala* dérive de celui de la ville Libanaise Harmel. Il comprend des espèces annuelles, bisannuelles ou vivaces. *Peganum harmala* est une espèce endémique des zones semi-arides, qui se développe dans les zones sahariennes du Nord du continent africain et se prolonge jusqu'au Nord de l'Inde et le Nord de la Chine.

Cette plante s'appelait en français, rue sauvage, rue verte et Pegane. Les arabes l'ont appelé Harmel, Armel et Bizr elharmel. En Algérie, elle est connue par le nom Harmel et Harmel Sahari (Zeghouini, 2019).

2.2. Définition

Harmal ou rue syrienne est un nom trivial de la plante *Peganum harmala* (L) qui est un membre de la famille des Zygophyllaceae. C'est une plante herbacée pérenne originaire des zones sèches allant de la Méditerranée orientale au nord de l'Inde.

Entre l'est de la Méditerranée et le nord de l'Inde, on la trouve également dans la région orientale de l'Iran, en Afrique du Nord, Moyen-Orient, en Chine et dans certaines régions de l'ouest des Etats-Unis. *Peganum harmala* est l'une des rares plantes qui sont largement et soigneusement utilisées pour le traitement traditionnel de différentes maladies. Ses graines sont utilisées pour (l'apotropiaque). La poudre de graines est considérée comme thérapeutique traditionnelle pour l'asthme, la diarrhée, le diabète, l'hypertension, la jaunisse, le lumbago la macération ou l'infusion pour la fièvre, les tumeurs sous-cutanée c'est aussi pour les événements doloristes. Les graines de *P. harmala* contiennent une variété d'alcaloïdes hallucinogènes tels que l'harmine, l'harmane, l'harmalol, l'harmaline et l'harmalidine etc. Ces alcaloïdes sont également considérés comme des β -carboline alcaloïdes, en raison de leur squelette structurel. Parmi les autres dérivés de la carboline, l'harmaline occupe une place prépondérante et est largement étudié depuis des décennies pour ses effets pharmacologiques

et cytotoxiques (Farhan et al., 2013).

2.3. Nomenclateurs et appellation

Peganum harmala appartient à la famille des Zygophyllaceae, genre *Peganum* et l'espèce *harmala* (Trabsa, 2011).

Nom latin : *Peganum harmala*

Nom vernaculaire : **Arabe :** Harmel Sahari **Local :** Harmel ; Armel ; L'Harmel.

Français : Rue sauvage ; Rue verte ; Pégane

Anglais : *harmala* ; Wild rue ; Syrian rue (Kahil et Rouaba, 2019).

2.4. Classifications et taxonomie

Les genres *Peganum* et *Nitraria* sont aujourd'hui séparés de la famille Zygophyllaceae et inclus dans celle des Nitrariaceae. *Peganum harmala* est classé comme suit: (Lebbouz, 2017).

Tableau 1: Classifications et taxonomie de *Peganum harmala* (Achour, 2020)

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

2.5. Les Principes actifs majeures de la plante

Les constituants chimiques de la plante sont les suivants : **Acides aminés** phénylalanine, valine, proline, thréonine, histidine, acides glutamique et carbo-hydrates (Imami et Tourat, 2016), **flavonoïdes coumarine**, tanins, stérols (Mahmudian, 2002). **Pigment** le tégument externe de la graine renferme un pigment rouge dit « Türkiye Red » et un composé fluorescent, des **alcaloïdes qui ont un noyau indole** harmane, harmine, harmaline, harmalol (harmol) qui représentent les principales toxines (Imami et Tourat, 2016).

Les alcaloïdes sont plus concentrés dans les graines que dans les autres parties de la plante (3-4%) : la feuille (0,52%) et la racine ou la tige (0,36%) Leur teneur augmente en été en raison de la maturité de la graine (Djafer, 2019).

2.6. Description botanique

C'est une plante herbacée vivace grâce à ses racines vigoureuses (Lahmadi et al., 2013). Peut atteindre 50 cm de hauteur, à rhizome épais, à odeur forte et désagréable (Radjah, 2020).



Figure 2: *Peganum harmala* (Mesrouk , 2020).

Les tiges : Les tiges dressées, très rameuses disparaissent l'hiver et portent des feuilles alternes et fortement divisées (Radjah, 2020).



Figure 3: Tige feuillés de *Peganum harmala* (Mesrouk, 2020)

Les feuilles : sont allongées et irrégulièrement divisées en multiples lanières très fines pouvant atteindre 5x5 cm. Les feuilles supérieures ne dépassent pas 1,5 mm de largeur (Figure 4) (Affani et Chennouf, 2020).

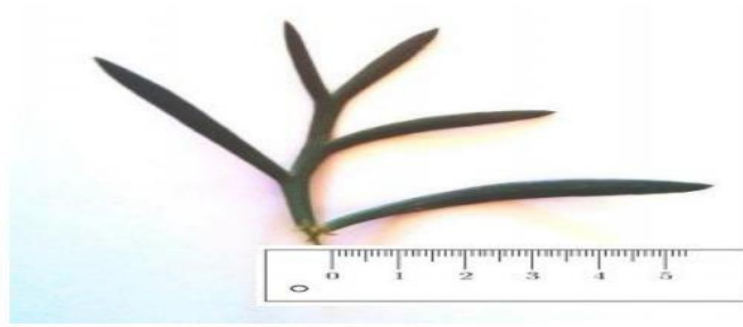


Figure 4: Feuilles de Peganum harmala L (Mesrouk, 2020)

Les fruits sont des petites capsules sphériques avec trois chambres de 6 à 10 millimètres de diamètre qui se tient droit sur sa tige et déprimées au sommet. (Figure 5) (Affani et Chennouf, 2020).



Figure 5: Fruits de Peganum harmala L (Affani et Chennouf, 2020)

Les graines brunâtres à trois loges, de 6 à 8 mm déprimée au sommet, entourée de sépales persistants et s'ouvrant par 3 ou 4 valves pour libérer les graines. Les graines sont nombreuses, petites, anguleuses, subtriangulaires, de couleur marron foncé, dont le tégument externe est réticulé graines brunâtres à trois loges, de 6 à 8 mm déprimée au sommet, entourée de sépales persistants et s'ouvrant par 3 ou 4 valves pour libérer les graines. Les graines sont nombreuses, petites, anguleuses, subtriangulaires, de couleur marron foncé, dont le tégument externe est réticulé (Radjah, 2020).



Figure 6: Grains de *Peganum harmala* L.(Rizki et al.,2020)

Elle présente des fleurs de couleur blanc jaunâtre, cinq sépales verts persistants qui dépassent la corolle. Cinq pétales elliptiques. Dix à quinze étamines à filets très élargies et plats dans leurs parties inférieures (Lebbouz , 2017).



Figure 7: Fleurs de *Peganum harmala* L.(Mesrouk, 2020)

2.7. Répartition géographique

Le genre *Peganum* renferme cinq à six espèces qui poussent dans l'ancien monde, depuis les territoires de la méditerranée à la Mongolie et dans le nouveau monde, du Texas au Mexique. *Peganum harmala* plante indigène des régions désertiques du Nord de l'Afrique, de l'Asie (d'Israël à l'Ouest, de la Chine et au Pakistan), et du Sud et de l'Est de l'Europe. La rue sauvage a été introduite au nouveau Mexique puis s'est propagée dans des lieux dispersés des États du Sud-ouest du pacifique. En Amérique, les populations se concentrent actuellement au nouveau Mexique, au Texas et en Arizona En Algérie *Peganum harmala* est commune aux hauts plateaux, au Sahara septentrional et méridional, et aux montagnes du Sahara central, il est réputé

pour les terrains sableux, dans les lits d'oueds et à l'intérieur des agglomérations (Lebbouz , 2017).

2.8. Constituants phytochimiques de la plante

Les composés phytochimiques les plus connus de *Peganum harmala* sont les alcaloïdes, les flavonoïdes et les anthraquinones.

La teneur totale en alcaloïdes de *Peganum harmala* varie entre 2 et 5%. L'harmaline, l'harmine l'harmalol, (figure8), l'harmol et la tétrahydroharmine ont été identifiés et quantifiés comme les principaux alcaloïdes bêta-carboniques dans les extraits de *P. harmala* .

Les graines et les racines contiennent les plus hauts, Les graines et les racines contiennent les niveaux les plus élevés d'alcaloïdes avec des niveaux faibles dans les tiges et les feuilles, et absents dans les fleurs (Alyaa, 2018).

Les composés pharmacologiquement actifs de *Peganum harmala* sont plusieurs alcaloïdes, que l'on trouve surtout dans les graines et les racines. Ceux-ci comprennent des β carboline telles que : harmine, harmaline (identique à l'harmidine), harmalol et harman .harmidine, et des dérivés de la quinazoline : vasicine et vasicinone. La teneur en alcaloïdes des graines non mûres est inférieure à celle des graines mûres Les racines contiennent 2% d'harmine et 1,4% d'harmol (Mahmoudian, 2002).

L'harmaline ou **Harmidine** (3,4-dihydroharmine) ou (7-méthoxy-1-méthyl-4,9-dihydro-3H- β -carboline) est de formule générale $C_{13}H_{14}N_2O$. C'est le principal alcaloïde de *Peganum harmala* et le premier qui a été isolé par Göbel à partir des graines et des racines. Ce composé est légèrement soluble dans l'eau et l'alcool, et assez soluble dans l'alcool chaud et les acides dilués. L'harmaline est presque deux fois plus toxique que l'harmine. Elle constitue les 2/3 des alcaloïdes toxiques totaux de la graine.

L'harmane (1-méthyl-9-pyrido [3,4-b] indole) est de formule générale $C_{12}H_{10}N_2$. Cet alcaloïde se cristallise dans plusieurs solvants organiques sous forme de prismes incolores. Il est facilement soluble dans le méthanol, l'acétone, le chloroforme ou l'éther, mais modérément soluble dans l'eau chaude.

L'harmine ou **Banisterin** (7-méthoxy-1-méthyl-9-pyrido [3,4-b] indole) est de formule générale $C_{13}H_{12}N_2O$. Elle est légèrement soluble dans l'eau, l'alcool ou l'éther.

L'harmalol (1-méthyl-4,9-dihydro-3H- β -carboline-7-ol) est de formule générale $C_{12}H_{12}N_2O$. C'est un alcaloïde instable lorsqu'il est exposé à l'air. Il est cristallisé dans l'eau sous forme de tri-

hydrate. Il est soluble dans l'eau chaude, l'acétone ou le chloroforme, mais peu soluble dans le benzène.

D'autres β -carbolines isolées de la plante *Peganum harmala* sont : Harmalidine et Tétrahydroharmine (Djafer, 2019).

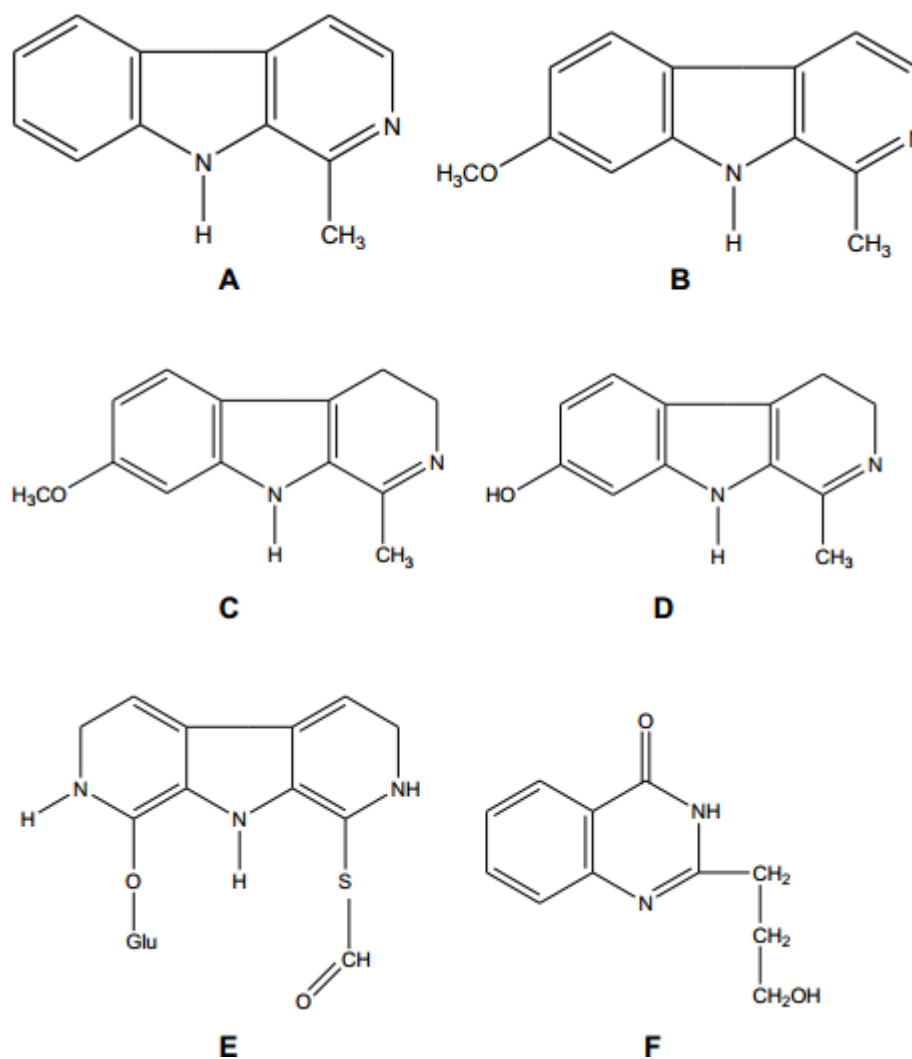


Figure 8: Structures de l'harmine (A), de l'harmine (B), de l'harmaline (C), de l'harmalol (D), F=*Peganum de Persicum*(Asgarpanah et Ramezanloo, 2012).

2.9. Utilisation pharmacologique

2.9.1. Effets cardiovasculaires

Peganum harmala est l'une des plantes médicinales les plus utilisées pour traiter l'hypertension et les maladies cardiaques dans le monde entier. Des expériences in vivo ont montré que différents extraits de *Peganum harmala* où ses principaux alcaloïdes actifs,

harmine, harmaline, Harman et harmalol, ont des effets cardiovasculaires différents, tels que la bradycardie, la diminution de la pression artérielle, le débit aortique de pointe et la force contractile cardiaque et vasodilatatrice et des effets inhibiteurs antigéniques.

2.9.2. Vasodilatatrices et effets antihypertenseurs

L'extrait aqueux des graines de *Peganum harmala* est antispasmodique, anticholinergique, antihistaminique et a des effets anti-adrénergiques. Une étude sur les effets cardiovasculaires de harmine, harmaline et harmalol a indiqué que ces trois alcaloïdes ont des effets vasorelaxants. Dans la même étude, l'activité vasorelaxants de Harman, un autre alcaloïde actif de *Peganum harmala*, a été montré avec un mécanisme d'interaction avec le type L canaux Ca^{2+} et l'augmentation de la libération de NO à partir des cellules endothéliales de façon dépendant de la présence externe de Ca^{2+} . Ces effets peuvent être impliqués dans son activité hypotensive. Il a été montré que Harmaline, harmine et harmalol en diminuant aussi la pression artérielle systémique (Guergour, 2018).

2.9.3. Effets sur le cœur

Quelques études ont été menées sur les effets directs de l'extrait de *Peganum harmala* et de ses alcaloïdes sur le muscle cardiaque. Par exemple, dans une étude, il a été montré que trois alcaloïdes isolés de *Peganum harmala* (Harmine, Harmaline et Harmalol) ont un effet inotrope et diminuent également la fréquence cardiaque chez des chiens anesthésiés normaux. Étant donné que ni la vagotomie ni l'atropinisation n'affectaient la bradycardie induite par l'harmala, il est devenu évident que la diminution de la fréquence cardiaque n'était pas due à un effet chronotrope négatif des alcaloïdes. Bradycardie durable chez des rats anesthésiés. L'harmaline inhibe à la fois l'absorption et l'efflux de Ca^{2+} dans les vésicules sarcolémales cardiaques de manière dose-dépendante (Moloudizargari et al., 2013).

2.9.4. Effet inhibiteur angiogénique

Il a été révélé dans une étude que l'Harmine est un inhibiteur angiogénique puissant. Cette substance peut réduire considérablement la prolifération des cellules endothéliales vasculaires et l'expression de différents facteurs pro-angiogéniques tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire, NO et les cytokines pro-inflammatoires. En outre, l'Harmine diminue la production des cellules tumorales par d'autres facteurs, qui jouent un rôle important dans l'angiogenèse comme la cyclo oxygénase (COX^2).

2.9.5. Effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire

Les alcaloïdes de *Peganum harmala* ont également semblent avoir des effets antiagrégants plaquettaires.(Guergour, 2018).

2.9.6. Effets sur le système nerveux

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

En outre, il a été prouvé que les β carbolines de *Peganum harmala* interagissent avec la dopamine, GABA, 5-hydroxytryptamine, benzodiazépine, et imidazoline au niveau de leurs récepteurs présents dans le système nerveux et de cette façon induisant leurs nombreux effets pharmacologiques(Guergour, 2018).

2.9.7. Effets antibactérien, antifongique, insecticide et antiparasitaire

Diverses études ont montré différents effets pharmacologiques comme antiparasitaire, antifongiques, antibactériennes et insecticides des alcaloïdes dérivés des graines de *Peganum harmala* .

2.9.8. Effets anticancéreux et antioxydants

Depuis longtemps, diverses préparations de *Peganum harmala* ont été utilisées dans le traitement de cancers et des tumeurs. En effet, des études in vitro ont mis en évidence la diminution de viabilité cellulaire de cellules cancéreuses provenant de divers tissus incluant le cerveau, le colon, le sein, le poumon, le foie, l'œsophage et les tissus gastriques, après un traitement par l'Harmine. Plusieurs chercheurs ont montré la cytotoxicité de différents extraits de *Peganum harmala* sur des lignées cellulaires tumorales in vitro et in vivo. De nombreuses études pharmacologiques suggèrent un effet antioxydant de *Peganum harmala*(Guergour, 2018).

2.9.9. Effets sur le système immunitaire

Les β Carbolines de *Peganum harmala* sont montrés des effets immun modulateurs dans plusieurs études. Des extraits de cette plante ont un effet anti-inflammatoire significatif via l'inhibition de certains médiateurs de l'inflammation prostaglandine.

2.9.10. Effets antidiabétiques

Harmine est le principal alcaloïde de *Peganum harmala* qui est impliqué dans l'effet antidiabétique. Une étude a montré que ce composé régule l'expression du récepteur

Peroxisomes Gamma Proliferator-Activated (PPAR γ), le principal régulateur de l'adipogénèse et la cible moléculaire des médicaments antidiabétiques, par inhibition de la voie de signalisation. Des études récentes ont indiqué clairement que l'extrait éthanolique des graines de Harmel, réduit significativement le taux de glucose sanguin chez des rats normaux et diabétiques à des doses variables (150 et 250 mg/kg). Cependant, il a été rapporté que l'extrait de Harmel n'a aucune activité sur la sécrétion d'insuline, puisque cette activité hypoglycémique est liée au pancréas. En effet, il affecte l'utilisation et/ou l'absorption du glucose (**Guergour, 2018**).

2.10. Toxicités

Bien que cette plante ait été traditionnellement utilisée en médecine traditionnelle comme emménagogue et comme agent abortif, il existe peu de rapports sur ses effets toxiques et son syndrome chez l'homme. On pense que les alcaloïdes de la quinazoline (par exemple, la vasicine et la vasicinone) sont responsables de l'activité abortive des extraits de *Peganum harmala*. Quelques minutes après l'ingestion des graines, des signes d'intoxication seraient observés. Les signes de surdosage de *Peganum harmala* comprennent des hallucinations et des syndromes neurosensoriels, une bradycardie et des troubles gastro-intestinaux (GI), tels que des nausées et des vomissements. L'harmaline et l'harmine sont des alcaloïdes toxiques caractérisés dans les graines de *Peganum harmala*. L'harmaline est presque deux fois plus toxique que l'harmine et, à doses modérées, elle provoque des tremblements et des convulsions cloniques, mais sans augmentation de l'excitabilité des réflexes spinaux. Les doses létales provoquent des convulsions, qui sont rapidement suivies d'une paralysie motrice due à l'action dépressive marquée sur le système nerveux central. La respiration est paralysée et une baisse de la température corporelle se produit. Le cœur perfusé est arrêté en phase diastolique et les contractions des muscles lisses sont diminuées, à l'exception de l'utérus, qui peut être amené à se contracter plus puissamment. Sur une large gamme de doses, on observe une réduction de la pression artérielle due à un affaiblissement prononcé du muscle cardiaque (**Mahmoudian et al., 2002**).

Sur le plan pharmacologique, l'harmine ressemble à l'harmaline dans ses actions, mais elle est moins toxique. Le chlorhydrate s'est révélé très actif contre *Mycobacterium tuberculosis* (**Asgarpanah et Ramezanloo, 2012**).

Tableau 2: Les doses toxiques des alcaloïde de β carboline sur Différents espèces (Mahmoudian et al.,2002).

Alcaloïde	Response	Animal	Dose (mg/kg)
Harmaline	LD-SC	rats	120
Harman	LD-SC	rabbits	200
Harmine	LD ₅₀ -iV	mice	38
Harmine	MLD-SC	rats	200

3. Aspects phytochimique

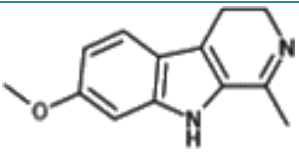
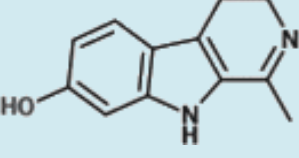
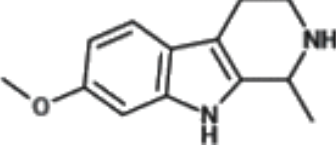
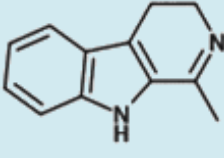
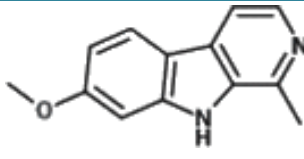
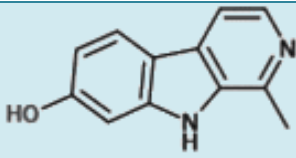
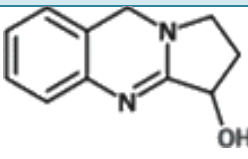
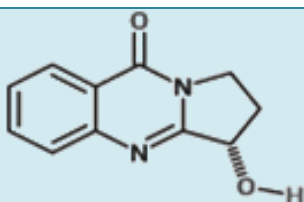
3.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances d'origine biologique et le plus souvent végétale (ils sont rare dans le règne animal), éventuellement reproductibles par synthèse, azotées, de réactions alcalines plus ou moins prononcées et douées à faible dose de propriétés Pharmacodynamiques marquées. Leurs noms se terminent souvent par "ine".

Les alcaloïdes renferment toujours du carbone, de l'hydrogène et de l'azote, et le Plus souvent, en plus, de l'oxygène (exceptionnellement quelques alcaloïdes contiennent Du soufre). Les alcaloïdes donc sont des produits aminés naturels qui ont des effets Physiologiques sur l'organisme humain (Kalla, 2012).

Les graines de *Peganum harmala* contiennent une variété d'alcaloïdes hallucinogènes tels que harmine, harmane, harmalol, harmaline et harmalidine, etc. Ces alcaloïdes sont également considérés comme des alcaloïdes β -carboline, en raison de leur stature structurale. Parmi les autres dérivés de la carboline, la harmaline occupe une place prépondérante et est largement étudiée au fil des décennies pour ses effets pharmacologique et cytotoxiques (Khan et al., 2013).

Tableau 3: Structure moléculaire des principaux alcaloïdes du *Peganum harmala* (Moloudizagari et al., 2012)

Harmaline	
Harmalol	
Tetrahydroharmine	
Harmane	
Harmine	
Harmol	
Vasicine	
Vasicinone	

3.1.1. Les bêta-carbolines (β carbolines)

Les β -carbolines ont été initialement trouvées dans le *Peganum harmala*, une plante médicinale traditionnelle distribuée en Asie centrale, en Afrique et en Amérique du Sud. Les β -carbolines harman, norharman et harmine, d'abord isolées de *Peganum harmala*, et d'autres dérivés β -carboline sont largement présents dans les plantes médicinales, les aliments d'origine végétale (p. ex., riz, blé, soja, vin, café, raisins) et les substances inhalées d'origine végétale

comme le tabac. De plus, les plantes psychoactives amazoniennes contenant de grandes quantités de β -carbolines sont souvent utilisées dans la préparation de boissons hallucinogènes, comme l'ayahuasca, aussi connu sous le nom de natema, hoasca, daime, yagé ou yajé. L'ayahuasca a été utilisé dans les rituels religieux, initiatiques et curatifs, en particulier au Brésil, en Equateur, en Colombie et au Pérou. Des essais cliniques préliminaires ont signalé son effet antidépresseur chez les patients atteints de dépression récurrente. Cette réponse thérapeutique a été attribuée à la présence de diméthyltryptamine (DMT) et de β -carbolines harmine et tétrahydroharmine, qui peuvent agir en synergie (Ferraz et al., 2019).

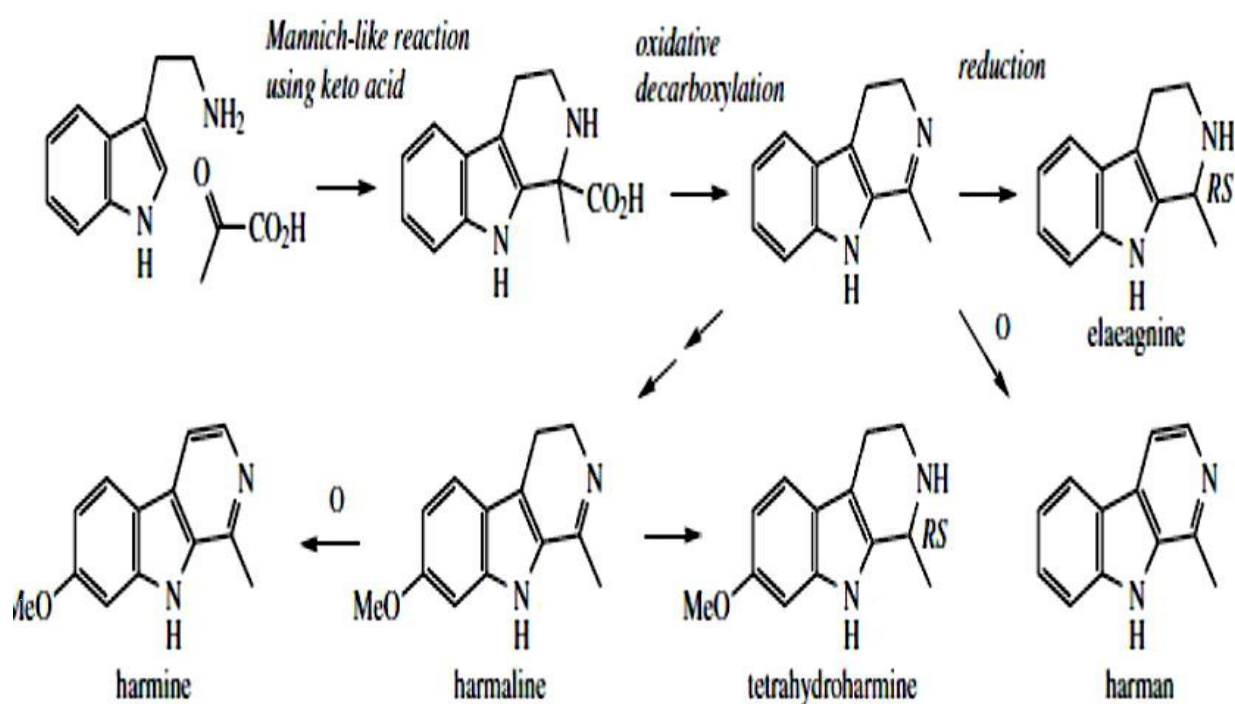


Figure 9: Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes de la *Peganum harmala* L (Semchaoui et Belmagherbi, 2021).

Harmaline (harmidine) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ON}_2$ - Isolée pour la première fois par Göbel à partir des graines et des racines de *Peganum harmala* l'alcaloïde principal de cette plante. Elle se cristallise en prismes incolores ou jaune pâle et est optiquement inactive. Ce composé est légèrement soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, assez soluble dans l'alcool chaud et les acides dilués. Son chlorhydrate dihydraté, qui cristallise sous forme d'aiguilles jaunes, est modérément soluble dans l'eau et l'alcool. L'harmaline est presque deux fois plus toxique que l'harmine et à doses modérées provoque des tremblements et des convulsions cloniques mais sans augmentation de l'excitabilité des réflexes spinaux. Les doses létales provoquent des convulsions, qui sont rapidement suivies de paralysie motrice en raison de l'action dépressive

marquée sur le système nerveux central. La respiration est paralysée et une baisse de la température corporelle se produit. Le cœur perfusé de Le cœur perfusé est arrêté en phase diastolique et les contractions des muscles lisses sont diminuées, à l'exception de l'utérus, qui peut être amené à se contracter plus fortement. plus puissantes. Sur une large gamme de doses, on observe un en Réduction de la pression artérielle due à un affaiblissement prononcé du muscle cardiaque.

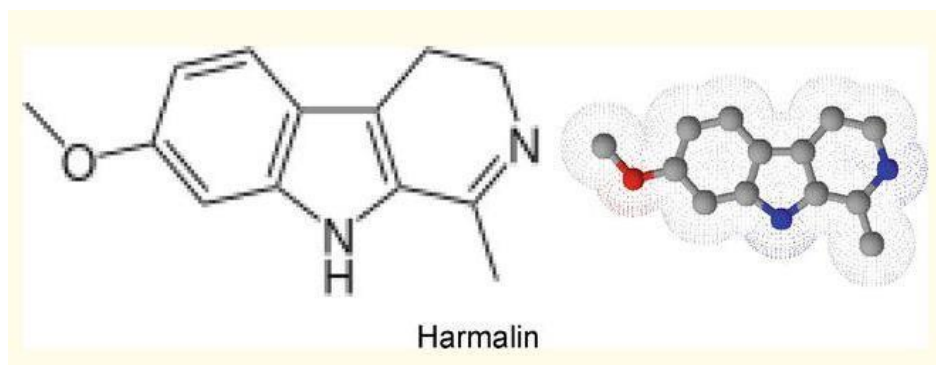


Figure 10: Structure chimique de harmaline (Djafer, 2019)

Harmine (Banisterine) C₁₃H₁₂ON₂ - Elle est présente dans *P.harmala* et dans certaines espèces de Banisteia, à savoir, *B.caapi*, Spruce, *B. lutea* et *B. metallicolor*. L'alcaloïde est optiquement inactif et forme des prismes rhombiques incolores à partir du méthanol. Il est légèrement soluble dans l'eau, l'alcool ou l'éther. Les solutions de ses sels présentent une fluorescence d'un bleu profond fluorescence bleu foncé. Sur le plan pharmacologique, l'harmine ressemble à l'harmaline dans ses actions mais est moins toxique. Le chlorhydrate s'est révélé très actif contre *Mycobacterium tuberculosis*.

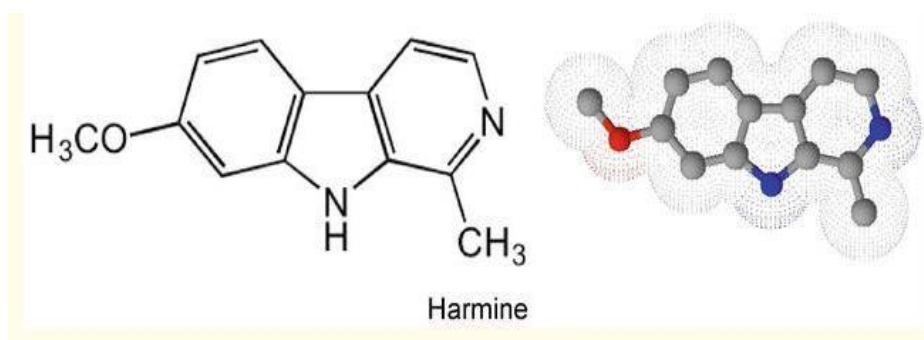


Figure 11: Structure chimique de harmine (Djafer, 2019)

Harmalol. C₁₂H₁₂ON₂ - Présent dans *P. harmala* se cristallise dans l'eau sous forme de trihydrate. Il est facilement soluble dans l'eau chaude, l'acétone ou le chloroforme mais

seulement mais peu soluble dans le benzène. L'alcaloïde est instable lorsqu'il est exposé à l'air. Son éther méthylique est l'harmaline.

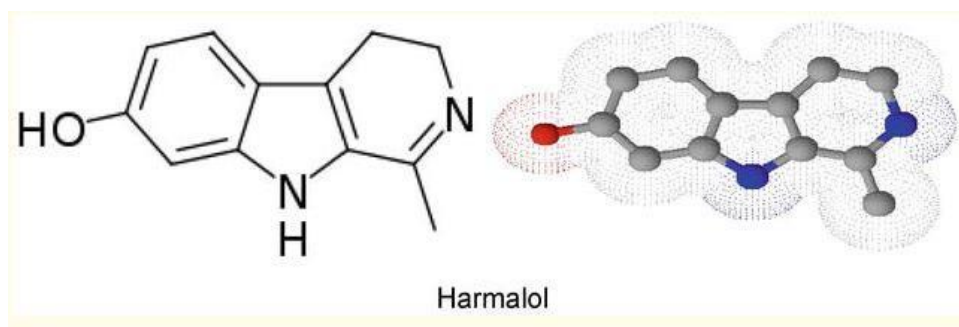


Figure 12: Structure chimique de harmalol(Djafer, 2019)

L'harman $C_{12}H_{10}N_2$ - Cet alcaloïde β -carboline apparenté, qui a été isolé pour la première fois de l'écorce d'Arariba rubra, indigène du Brésil ; cependant son existence dans *P. harmala* n'est pas rapportée. Cet alcaloïde est cristallisé à partir de plusieurs solvants organiques sous forme de prismes incolores. Il est facilement soluble dans le méthanol, l'alcool, l'acétone, le chloroforme ou l'éther, mais seulement modérément dans le méthanol.

Chloroforme ou l'éther, mais seulement modérément dans l'eau chaude. Elle se dissout dans Acides minéraux et présente une fluorescence bleu-violette.

Vasicine (péganine) $C_{13}H_{15}ON_2$ - Cet alcaloïde quinazoline alcaloïde quinazoline a été isolé pour la première fois des feuilles d'Adhatoda vasica Nees par Hooper et découvert par la suite chez *P. harmala* sous le nom de Peganine. La base est optiquement inactive bien que l'isolement de la forme (-) à partir de des feuilles fraîches de *A. vasica* et des fleurs et des tiges de *P. harmala* a été rapporté. Les sels sont facilement obtenus sous forme de cristaux. Le médicament brut d'*A. Vasica* est utilisé en Inde comme remède contre l'asthme. en Inde comme remède contre l'asthme et l'alcaloïde pur agit comme bronchodilatateur. Pur agit comme un bronchodilatateur.

Vasicinone. $C_{11}H_{10}O_2N_2$ - Un autre alcaloïde présent chez *Adhatoda vasica* Nees et *P. harmala* . La base forme cristaux incolores à partir d'alcool à 95%. Elle a une $[\alpha]_D^{25}$ -100° (c = 0,5 dans $CHCl_3$) et le spectre UV présente des maxima d'absorption à 227, 272, 302 et 315 nm. L'alcaloïde donne des sels cristallins avec les acides minéraux. Il s'agit d'un bronchodilatateur actif (Mahmoudianet al., 2002).

3.1.2. Les alcaloïdes Quinazolines

Les grains des *Peganum harmala* contiennent également une classe d'alcaloïdes, les quinazolines, dont le précurseur est l'acide anthranilique et qui sont représentés par la *Peganum*, la vasicinone (figure 13), et la desoxypeganine (Mohammed Dahmane et Rahmoune, 2007).

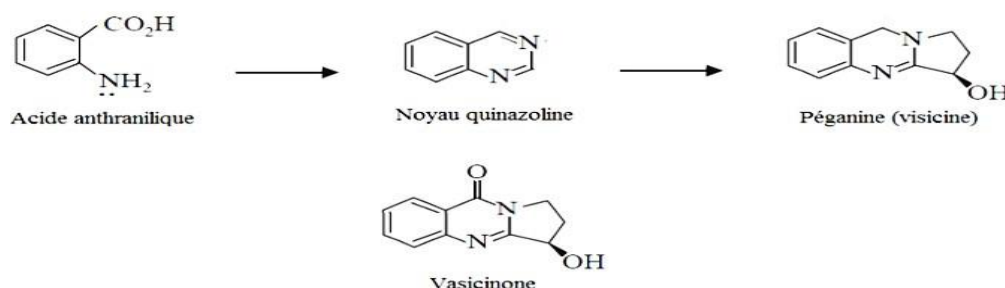


Figure 13: Structure générale des alcaloïdes quinazolines de *Peganum harmala* (Mohammed Dahmane et Rahmoune, 2007)

3.1.3. Activités pharmacologique

Les composés pharmacologiques actifs de *Peganum harmala* sont des alcaloïdes, des β -carbolines (comme l'harmine, l'harmaline, l'harman et l'harmalol) qui se trouvent en concentrations élevées dans les graines, les racines et les feuilles et les tiges. 16 Alcaloïdes quinazolines (comme la vasicine et la vasicinone) ont également été identifiés. 2 Les principaux alcaloïdes de *Peganum harmala* peuvent être trouvés dans les graines et les racines, la harmaline (aussi appelée harmidine) et l'harmine (Banisterine) ont la même action pharmacologique, mais l'harmine (Banisterine) est considérée comme moins toxique. Les alcaloïdes actifs des graines nocives sont les composés de l'inhibiteur de la monoamine oxydase A (MAOI-A), ce qui explique la popularité de cette plante parmi les psychonauts occidentaux en tant que drogue psychoactive. Une étude antérieure a suggéré que les alcaloïdes de *P. harmala*, les β -carbolines (harmine, harmaline et harmalol) ont un effet relaxant sur le muscle lisse de la trachée contractée par KC119, dans une autre étude, les β -carbolines (harmaline) ont inhibé la contraction iléale induite par l'acétylcholine (Shatarat et al., 2020).

3.1.4. Toxicité des alcaloïdes

a. Absorption

Le principal mode d'administration est la voie orale par ingestion de préparation à base de graines ou de toutes les parties de la plante. Après ingestion, les alcaloïdes sont bien absorbés par le tractus gastro-intestinal. La voie cutanée est utilisée sous forme de cataplasme et de pommade où les graines sont mélangées à de l'huile d'olive, ce qui augmente la pénétration des alcaloïdes

par la peau. L'inhalation des alcaloïdes par fumigation est possible car cette pratique est utilisée pour la thérapeutique ou la prophylaxie de la magie.

b. Distribution

Les alcaloïdes traversent la barrière hémato-encéphalique pour atteindre le système nerveux central. Ils se distribuent dans tout le corps (cœur, foie, reins et poumons).

c. Métabolisme

Phase I : les alcaloïdes subissent une O-déméthylation hépatique par le cytochrome P450 2D6, donnant l'harmol et l'harmalol.

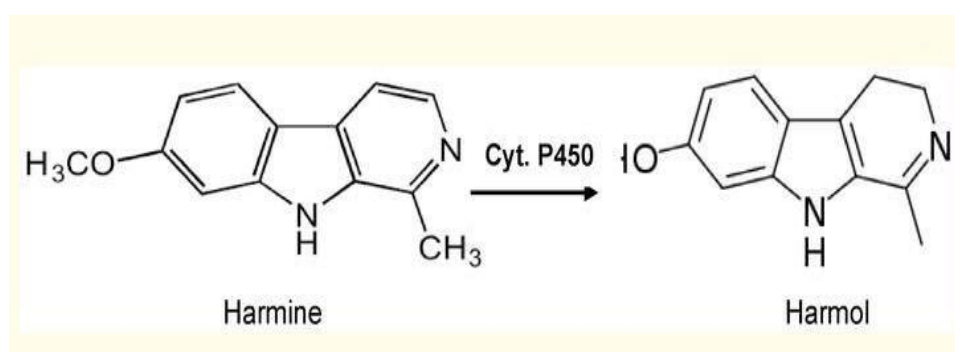


Figure 14: Phase I de métabolisme des alcaloïdes (Djafer, 2019)

Phase II les métabolites de la phase d'oxydation vont subir des processus de glycu- et de sulfoconjugaison.

Phase III : les β -carboline alcaloïdes sont excrétées par la bile et l'urine sous forme conjuguée (glucuronates et sulfates) ; l'excrétion de l'harmine inchangée ne devrait représenter qu'environ 0,6% d'une dose (Djafer, 2019).

3.1.5. Mécanisme d'action et toxicocinétique

Toute la plante est toxique par l'intermédiaire d'un alcaloïde dont le taux est plus élevé dans la graine (3 à 4 %) que dans la racine ou la tige (0,36 %) ou encore la feuille (0,52 %). Pour 3 g de graines moulues la toxicité apparaît. La teneur en alcaloïdes augmente en été, durant la phase de mûrissement du fruit.

La harmaline et la harmine sont des antagonistes de la sérotonine, un neurotransmetteur impliqué dans le mode d'action des hallucinogènes indoliques. La harmaline et la harmine prennent la place de la sérotonine dans les mécanismes enzymatiques en raison de la ressemblance des

structures. Le catabolisme hépatique par sulfo et glycuco-conjugaison a été mis en évidence chez le rat et confirmé sur le foie humain.

L'absorption dépend de la voie d'exposition: après ingestion des graines, les alcaloïdes sont absorbés en quelques minutes par le tractus gastro-intestinal, atteignant en 15 à 30 minutes, les organes cibles (système nerveux central et cœur). En fumigation ces organes sont touchés en 5 à 10 mm

L'effet principal s'exerce sur le système nerveux central entraînant un cortège de signes neurologiques et neuromusculaires. Les alcaloïdes de quinazoline sont responsables de l'activité abortive par une contraction du muscle utérin (**Tahri et al.,2015**).

3.1.6. Toxicité animale

Toutes les parties de la plante sont considérées comme toxiques. L'injection intraveineuse (IV) d'harmine et d'harmaline (9 mg/kg) à des bovins a montré des effets toxiques, tels qu'une accélération de la respiration et du pouls et des spasmes musculaires cloniques. Tous les animaux domestiqués sont susceptibles d'être empoisonnés par *Peganum harmala*, les chameaux, surtout les jeunes animaux, sont les plus touchés pendant les saisons sèches. Il existe des rapports d'intoxication sévère chez les bovins, les ânes, les moutons et les chevaux. Des syndromes digestifs et nerveux ont été rapportés chez des animaux ayant consommé une quantité sub létale de la plante. L'animal devient d'abord prostré, puis l'anorexie, l'hypersalivation, les vomissements et la diarrhée surviennent se produisent Habituellement, les syndromes nerveux sont prédominants : les premiers signes sont l'excitabilité suivie de tremblements et de raideurs musculaires d'une démarche chancelante et d'une respiration accélérée.

La station debout est impossible et l'animal se met en décubitus. L'animal apparaît dans un état narcotique interrompu par de courtes périodes occasionnelles d'excitation. Après quelques heures, on note une dyspnée et une mydriase sont notées. Des mictions fréquentes et une température anormale ont également été signalées chez les bovins.

L'avortement est fréquent L'évolution du syndrome nerveux est généralement courte et la mort survient dans les 30 à 36 heures après l'apparition des signes du système nerveux central (SNC).L'intoxication chronique des bovins se caractérise par l'anorexie, l'agitation, une faiblesse des membres postérieurs et un cognement de l'articulation du boulet (**Alyaa, 2018**).

3.1.7. Toxicité humaine

Bien que cette plante ait été traditionnellement utilisée dans la médecine bédouine comme emménagogue et comme agent abortif, il existe peu de rapports sur sa toxicité pour l'homme. Il existe peu de rapports sur ses effets toxiques et son syndrome. Humains et leur syndrome. Ont rapporté un cas d'overdose avec *P. harmala* une jeune femme (âgée de 27 ans) qui avait pris 50 g de graines de cette plante pour le traitement de l'aménorrhée. Quelques minutes après l'ingestion des graines dans une tasse de café, des signes d'intoxication ont observés et le patient a été emmené à l'hôpital. Les signes de l'overdose de *Peganum harmala* comprenaient des hallucinations et des syndromes neurosensoriels, bradycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements. Les tests para-cliniques ont montré que la fonction du foie et des reins était normale. Et rénale étaient normales et que le patient présentait un hématologique normal. Elle est sortie de l'hôpital quelques heures plus tard après la disparition des signes d'intoxication (Mahmoudian et al., 2002).

3.1.8. Diagnostic positif de l'intoxication

Les manifestations cliniques chez l'homme sont doses dépendantes : elles sont liées à la quantité ingérée par rapport au poids de l'intoxiqué.

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et/ou sur l'apparition de :

- **Troubles digestifs**, dont les plus fréquents sont gastro-intestinaux avec des douleurs Abdominales, nausées, vomissements parfois bilieux.
- **Troubles neurologiques** avec des troubles neurosensoriels à type d'hallucinations visuelles, d'hypoacousie et d'amaurose, d'euphorie, de convulsions et de tremblements
On observe aussi des troubles de l'équilibre, puis une paralysie et une dépression du système Nerveux central.
- **Troubles cardio-vasculaires** à type de bradycardie, arythmie et hypotension artérielle.
- **Des troubles respiratoires** : dyspnée et paralysie respiratoire.
- **Troubles rénaux** : urémie, anurie.

Le diagnostic de certitude peut reposer sur la recherche toxicologique dans le liquide gastrique lors de vomissement ou de lavage gastrique.

Par ailleurs certains laboratoires réalisent des tests chez le lapin et le cobaye : l'extrait aqueux de graines a un effet myorelaxant sur leurs muscles lisses (Tahri et al., 2015).

3.1.9. Traitement

Il n'existe pas de traitement antidotique. La prise en charge du malade consiste à préciser, d'abord le mode d'administration et la quantité ingérée. L'administration du charbon activé et/ou

de laxatifs pourrait être utile en fin de lavage. Il serait recommandé d'effectuer une accélération de l'épuration rénale par une diurèse aqueuse isotonique (diurèse > à 3 L/24 heures), tout en surveillant la diurèse horaire et le monitoring cardiaque. Par défaut d'antidote, le traitement reste essentiellement symptomatique, reposant sur la correction des troubles digestifs, cardiaques et neurologiques, surtout (**Guergour, 2022**).

3.2. Les composés phénoliques

3.2.1. Définition

Les composés phénoliques sont des molécules biologiques actives possédant un ou plusieurs cycles benzéniques portant un ou plusieurs fonctions hydroxyles. Chez la plante ils contribuent dans le développement, la reproduction, la croissance cellulaire, la différenciation l'organogenèse, la floraison et la lignification. En outre la teneur des végétaux en composés phénoliques est très variable en fonction de nombreux paramètres génétiques, physiologiques et environnementaux. (**Rejb, 2008**)

3.2.2. Structure et classification des composés phénoliques

Les polyphénols sont souvent associés en structures complexes généralement de haut P.M. et sont le plus souvent solubles dans l'eau (hydrosolubles). Les composés phénoliques forment le groupe des composés phytochimique le plus important des plantes. Ils présentent près de 8000 molécules divisées en une dizaine de classes chimiques.

Chaque classe est caractérisée par la présence d'un noyau benzoïque auquel un ou plusieurs groupes hydroxyles sont directement liés. Ils sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines et bois). Ils sont synthétisés par les plantes soumises à des conditions difficiles (infections, blessures, radiation UV, ...) et sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la rhizogenèse, la germination des graines ou la maturation des fruits. Les plus représentés sont les anthocyanes, les flavonoïdes et les tannins. Leur localisation au sein de la plante est à peu près homogène entre tiges, feuilles, racines et graines. A l'échelle cellulaire, ces molécules sont stockées dans des vacuoles cytoplasmiques mais seulement dans les cellules périphériques des épidermes de la plante (**Labani, 2021**).

Ils peuvent aller de molécules simples, comme les acides phénoliques, à des composés hautement polymérisés, comme les tanins et les lignines.

Les composés phénoliques peuvent être classés selon la complexité, le degré et les liaisons possibles du squelette de base avec d'autres molécules.

Les polyphénols sont des molécules très diversifiées, constituées d'un ou plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles. Ils peuvent être regroupés en de nombreuses classes suivant la complexité du squelette de base (noyau C6), le degré de modification de ce squelette (oxydation, hydroxylation...) et enfin suivant les molécules auxquelles ils sont associés (glucides, lipides, protéines, autres métabolites). Les formes les plus simples sont représentées par deux principaux groupes dont dérivent de nombreux composés : les acides hydroxycinnamiques et les flavonoïdes. Les formes complexes quant à elles, sont pour la plupart issues de la condensation de certaines formes simples et renferment, entre autre, les tannins et les lignines (**Labrani,2021**).

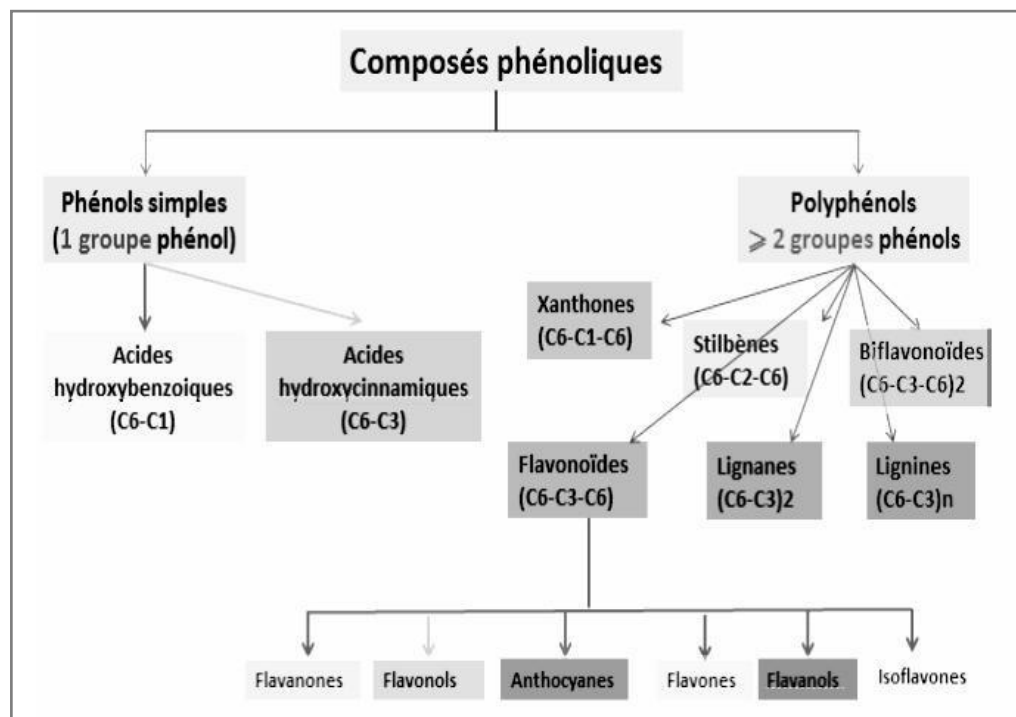


Figure 15: Classification des composés phénoliques (LABBANI, 2021)

Les polyphénols sont répartis en différents groupes, définis en fonction de la structure de leur squelette carboné. Les acides phénoliques (C6-C1 et C6-C3) et surtout les flavonoïdes (C6-C3-C6) sont les plus fréquemment retrouvés dans le règne végétal. Les lignanes (C6-C3-C3-C6), moins répandus.

Le dernier groupe est celui des stilbènes (C6-C2-C6) ; le plus connu est le resvératrol, présent dans la peau du raisin. Les flavonoïdes représentent le groupe le plus vaste des polyphénols et le plus largement distribué dans le règne végétal. Plus de 4000 flavonoïdes différents ont été identifiés. Plusieurs classes de flavonoïdes sont retrouvées dans notre alimentation. Elles diffèrent par le degré d'oxydation du noyau hétérocyclique oxygéné (**Labrani, 2021**).

3.3. Flavonoïdes

3.3.1. Définition

Le mot flavonoïde est dérivé du mot latin flavus qui signifie jaune, et de nombreux flavonoïdes sont effectivement de couleur jaune. Ils se produisent parfois dans les plantes sous la forme aglycone, mais la majorité des flavonoïdes existe sous la forme glycosylée. Les flavonoïdes représentent une large classe de métabolites secondaires avec environ de 5000 produits, qui sont identifiés à partir des plantes. Ces composés partagent un squelette à 15 atomes de carbone (C6 – C3 – C6) de 3 cycles aromatiques (A, B, C). Le cycle A est un cycle benzénique fusionné avec un cycle à 6 chaînons (cycle C) portant le cycle B, c'est-à-dire un phényle benzène en position 2 comme un substituant (Figure 18)(Bouafia, 2021).

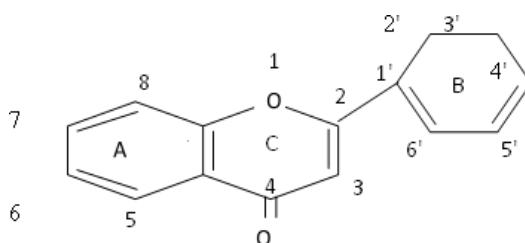


Figure 16: Squelette de base des flavonoïdes (Bouafia, 2021)

3.3.2. Structures chimiques

Tous les flavonoïdes dérivent de l'enchaînement benzo- γ -pyrone et peuvent être classés selon la nature des différents substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré d'insaturation du squelette benzo- γ -pyrone.

Dans la majorité des flavonoïdes le cycle B est attaché au carbone en position C-2 du cycle C, d'autres composés présents une substitution en position C-3 sont désignés par le terme iso flavonoïde (Bouafia, 2021).

3.3.3. Biosynthèse des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont dérivés des phényles propanoïdes caractérisés par l'adjonction au noyau coumaryl en C6- C3 activé par le coenzyme A (Comaryl – CoA), 3 acétyles (fournis par le malonyl – CoA); réaction suivie d'une cyclisation qui aboutit à une chalcone, la tetrahydroxy-chalcone; l'enzyme est la chalcone synthase (CHS), les légumineuses possèdent en outre une chalcone réductase (CHR) qui co-agissent avec la CHS, peut aboutir à la trihydroxy chalcone. La chalcone est l'intermédiaire caractéristique de la biosynthèse des divers flavonoïdes, elle est en équilibre avec les flavonoïdes, cet équilibre étant contrôlé par une enzyme, la chalcone

isomérase, conduisant à une cyclisation stéréospécifique du cycle donnant naissance aux flavanones (Bouzid, 2014).

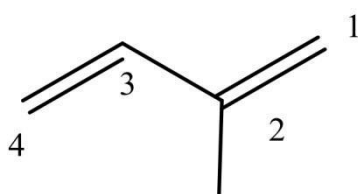
Les chalcones gardent la structure de tri ou tétra-stérols. Les flavanones dérivent des précédentes par une cyclisation du noyau central, conduisant à un hétérocycle, suite à une isomérisation par la chalcone isomérase (CHI).

Les flavones, particulièrement abondantes chez les légumineuses (fabales) dérivent des flavanones par une oxydation qui introduit une seconde double liaison dans l'hétérocycle. Les flavonols se différencient des flavones par la présence d'un OH en C3. Les isoflavones dérivent aussi des flavanones, mais après une oxydation centrale, il y a transposition du cycle latéral du C2 au C4 de l'hétérocycle. Les anthocyanes dérivent également des flavanones suite à une réduction par la flavone -3 hydroxylase (F3H) en dihydrokaempférol (un dihydroxyflavonol); une deuxième réduction est opérée par une dihydroflavonol réductase (DFR) (Bouzid, 2014).

3.4. Les terpènes et Les terpénoïdes

3.4.1. Les terpènes

Les terpènes sont des hydrocarbures formés par assemblage de deux ou plusieurs unités isopréniques. Ce sont des polymères de l'isoprène de formule brute $(C_5H_8)_n$.



Isoprène (2méthylbuta-1, 3-diène)

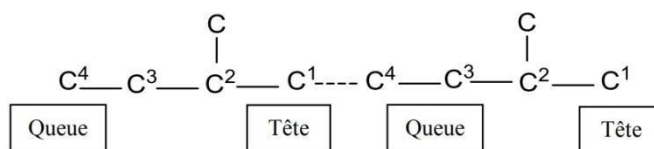


Figure 17: Structure chimique l'isoprène (OUIS, 2015)

Selon le nombre d'unités associées, on distingue : les mono- en (C_{10}) ; les sesqui- en (C_{15}) ; les di- en (C_{20}) ; les tri- en (C_{30}) ; les tétraterpènes en (C_{40}) et les polyterpènes. Ces unités peuvent

se lier entre elles par des liaisons dites irrégulières de type Artémésyl, santolinyl, lavandulyl et chrysanthémyle. Les huiles essentielles contiennent particulièrement des monoterpènes, des sesquiterpènes et peu souvent de diterpènes. Les terpènes sont de structures très diverses (acycliques, monocycliques, bicycliques,...) et contiennent la plupart des fonctions chimiques des matières organiques (Ouis, 2015).

3.4.2. Biosynthèse des terpènes

Bio génétiquement, le précurseur universel de tous les terpènes est l'acide mévalonique (Figure 3), obtenu après condensation enzymatique de trois molécules d'acides acétique. Sa phosphorylation suivie d'une décarboxylation aboutit à l'unité isoprénique de base : le pyrophosphate d'isopentène-3-yle (PPI-3) qui en s'isomérisant donne pyrophosphate d'isopentène-2-yle (PPI-2). Sa propriété d'être un agent d'alkylation électrophile lui permet de fixer des unités (PPI-3) donnant une combinaison qui est à l'origine selon le nombre d'unités isopréniques fixées des intermédiaires biosynthétiques suivants : 20,21 - Géranylpyrophosphate (C-10) : donne naissance aux mono terpènes- Farnésylpyrophosphate (C-15) : aboutit aux sesquiterpènes- Géranylgéranylpyrophosphate (C-20) conduit aux diterpènes (Haib, 2015).

3.4.3. Les terpénoïdes

Du point de vue structural, les terpènes constituent une grande famille de composés pré-nologiques, c'est-à-dire d'homologues à enchaînement isoprénique. Le terme de terpénoïdes est attribué à tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère de isoprène, ces composés sont majoritairement d'origine végétale.

Chapitre II: Modélisation et étude *in silico*

1. Modélisation et étude *in silico*

1.1. La Modélisation moléculaire

Est un outil destiné aux chercheurs préoccupés par la structure et la réactivité des molécules. La connaissance de la structure des édifices moléculaires permet de comprendre ce qui est réalisé dans une transformation physique, chimique ou biologique. Elle peut permettre aussi de prévoir de telles transformations. La compréhension comme la prévision sont considérablement facilitées lorsque l'on peut visualiser les structures. Une molécule est correctement décrite par sa géométrie et ses propriétés thermodynamiques. La visualisation doit rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques. La question essentielle est de représenter une molécule sur l'écran de la façon la plus Proche possible de la "réalité" (Paugam, 2008).

1.2. Étude *in silico*

La recherche *in silico*. Ce vocable indique le début et l'ampleur d'un phénomène en biologie moléculaire: les recherches ne sont plus seulement *in vivo* ou *in vitro*, mais ont un recours de plus en plus essentiel aux analyses informatiques. Il souligne ainsi l'importance des technologies de l'information et de la communication (TIC) dans le développement de cette discipline et en désigne sur tout deux champs spécifiques : la génomique et la bioinformatique. Nous présentons ici un modèle explicatif du cycle de l'information scientifique et technique (IST) dans cette communauté par le biais d'une observation participante effectuée au sein d'un laboratoire de génétique des microbes à l'INRA(Gabriel, 2007).

2. Logiciel ACD/ChemSketch

2.1. Définition

ACD/ChemSketch est un programme de dessin de structure chimique. En outre, il permet la détermination des noms chimiques selon l'application systématique d'un ensemble préféré de règles de nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) pour les molécules ne contenant pas plus de 50 atomes et pas plus de trois cycles, avec des atomes de parmi seulement H, C, N, P, O, S, F, Cl, Br, I, Li, Na et K. ACD/ChemSketch s'interface également avec ACD/Name, qui génère des noms à partir de structures non seulement selon les règles IUPAC mais aussi en accord avec l'Union Internationale de Biochimie et de Biologie Moléculaire et les règles du CAS. De plus, ACD/Name créera des structures chimiques pour les

noms systématiques et semi-systématiques de composés organiques généraux et de nombreux dérivés de produits naturels. Un autre module complémentaire pour ACD/ChemSketch est ACD/Name Chemist Version, qui génère des noms systématiques selon les règles de nomenclature IUPAC et crée des structures chimiques à partir de noms systématiques, commerciaux et triviaux, et de numéros de registre à l'intérieur de l'interface ACD/ChemSketch. Il existe une version téléchargeable gratuitement d'ACD/ChemSketch sur le site Web d'ACD ; Cependant, ce téléchargement, comme beaucoup de téléchargements gratuits de logiciels, est limité à un usage individuel et éducatif. Ce logiciel ne doit pas être utilisé dans les laboratoires de l'entreprise ou du gouvernement ; Seule la version de ce programme doit être utilisée dans ces laboratoires achetés (Figures 21 et 22). Une entreprise de Fairfield, en Californie, ChemSW (www.chemsw.com), propose plusieurs programmes utiles au spectromètre de masse. Ils comprennent MS Tools, une suite de programmes utiles pour trier les données des instruments à haute résolution ; ChemSite Pro, un programme de modélisation moléculaire : GC et GC/MS File Translator Professional, pour convertir les fichiers de données d'un format de fabricant d'instruments à un autre : MassSpec Calculator Professional, à utiliser dans l'interprétation des spectres de masse FI ; et ChromView, un programme utilisé pour l'annotation des chromatogrammes et des spectres à inclure dans les rapports (Lebedev, 2012).

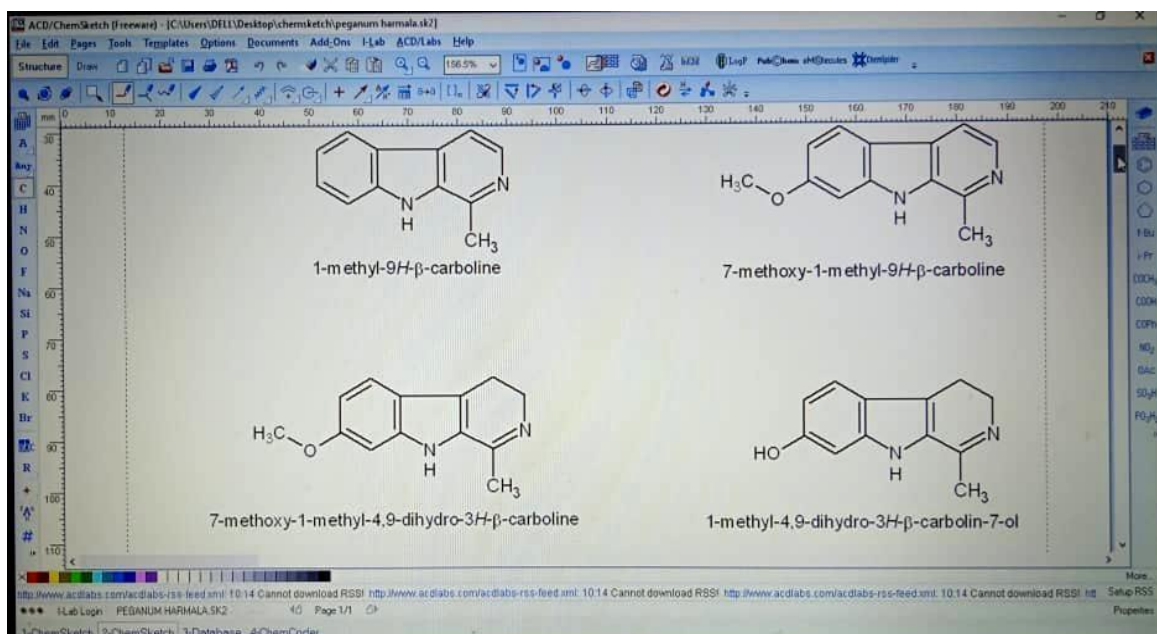


Figure 19: Utilitaire de dessin de structure ACD ChemSketch

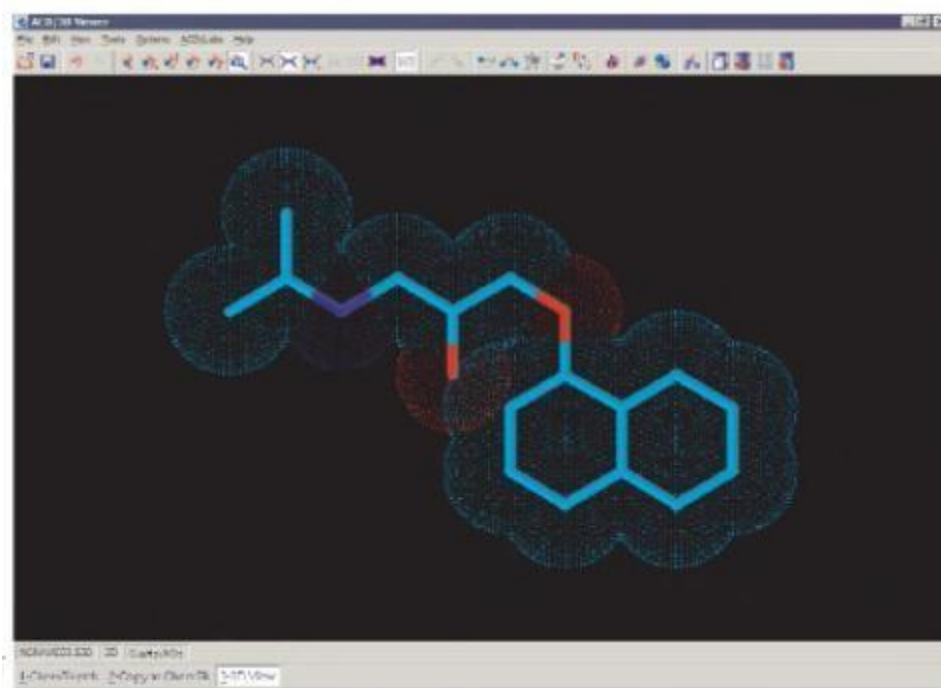


Figure 20: Une autre façon de présenter une structure dessinée en utilisant ACD ChemSketch

2.2. Mode d'emploi du logiciel chemSketch

Chemsketch est un logiciel gratuit (pour son usage académique) pour éditer et visualiser des formules moléculaires. Chemsketch permet non seulement de construire des Molécules, de la plus simple à la plus compliquée, mais met également à disposition nombre d'outils d'analyse de ces molécules :

- Visualisation facile des molécules en 3D.
- Obtenir le nom d'une molécule organique.
- Obtenir des informations sur les propriétés physico-chimiques de la molécule

Les structures construites sont facilement exportables par _ copier/coller _ dans tout logiciel acceptant les images (Suite Office, Open Office, Flash...) Le logiciel est en anglais, mais reste d'un utilisation très intuitive.

Lancer le logiciel ChemSketch (menu démarrer ACDLABS ChemSketch ou icône du bureau) **attention** au démarrage il faut cliquer sur **OK** et non sur les autres boutons qui provoque une connexion sur le site de l'éditeur afin d'acquérir la version payante du logiciel.

Voici la fenêtre principale du logiciel, les **boutons et commandes** les plus utiles ont été entourés (Suet, 2017).

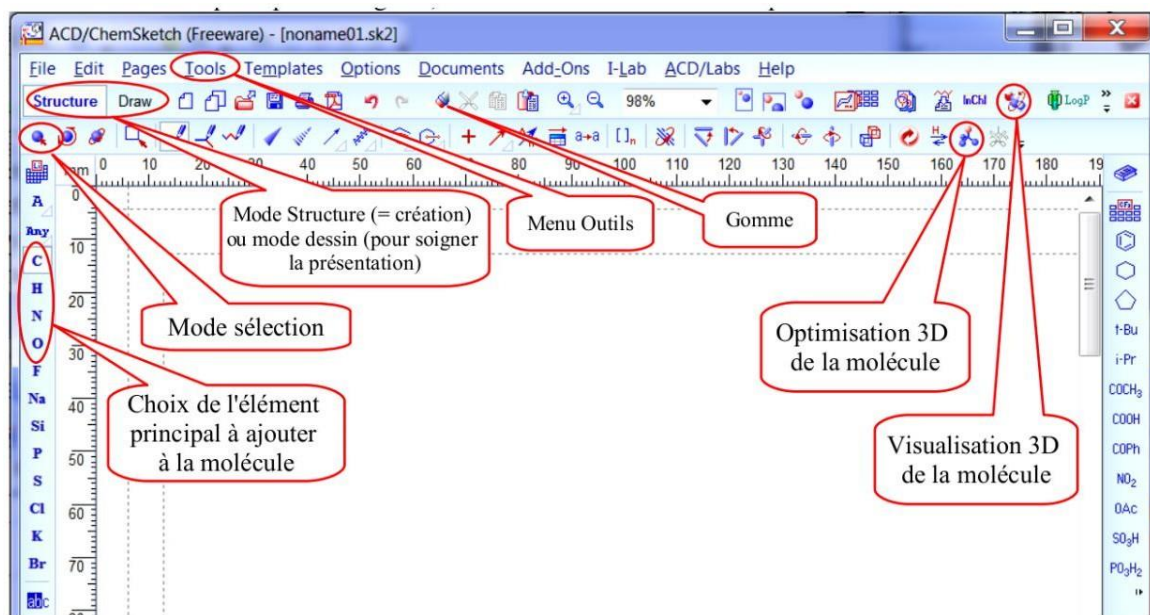



Figure 21: fenêtre principale du logiciel (Suet, 2017)

2.2.1. Le Mode Draw

Il permet de dessiner avec la souris et de taper du texte.

- Pour insérer une zone de texte cliqué sur ce bouton :  situé en bas à gauche.



- Cliquer pour modifier le texte

Figure 22: Fenêtre Modifier le texte (Gillet, 2011)

L'utilisation des raccourcis clavier **Ctrl C** :

Copier et Ctrl V : coller permet de gagner du temps, car ce logiciel **n'utilise pas le clic droit** de la souris (Gillet, 2011).

2.2.2. Construction d'une molécule simple

- Placer successivement les différents atomes (autres que H) en cliquant sur le symbole correspondant dans la barre de gauche. Par défaut, quand on sélectionne un atome dans la partie gauche de l'écran, le logiciel forme des liaisons entre cet atome et des atomes d'hydrogène.
- Relier les groupements en maintenant la touche correspondante enfoncée entre deux Groupements.
- On peut aussi double-cliquer sur CH₄ par exemple, et tirer plusieurs fois, pour Obtenir enfin la molécule désirée.
- Pour pouvoir déplacer une formule brute, il faut cliquer sur l'icône «select/move»
- Pour effacer une molécule, soit vous la sélectionnez comme précédemment puis soit vous cliquez sur la touche «supprime» du clavier soit vous utiliser l'icône de gomme.
- Vous pouvez utiliser le bouton «Generate Name For structure» pour nommer les molécules que vous dessinez.
- L'outil «Tools» «Clean structure» permet ensuite de redresser la molécule. Afin de respecter un peu mieux les répulsions entre les doublets électroniques.
- Deux icônes : « Set bond horizontally» et «Set bond vertically» permettent de faire tourner la molécule. De même l'icône «Select/resize/rotate ».
- Pour faire des doubles liaisons, il suffit de cliquer sur une simple liaison, elle deviendra double et les atomes d'hydrogène en trop seront éliminés.
- Sauvegarder le fichier Chemsketch pour une utilisation ultérieure (Suet, 2017).

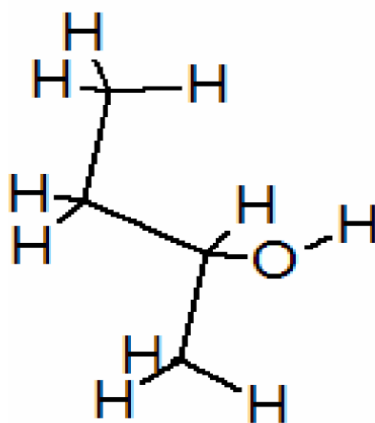


Figure 23: Formule développée du butan -2-ol (Suet, 2017)

2.2.3. Visualisation en 3D

- Pour visualiser la molécule en 3 dimensions, il faut passer dans le module Show3D, Accessible normalement par le menu ACD/Labs.

-Ce module permet de visualiser la molécule sous différents aspects, de la faire pivoter, de mesurer les longueurs des liaisons et les angles.

-Ne pas oublier d'optimiser votre molécule pour le 3D (3D optimization).

-Plusieurs icônes sont ensuite disponibles : «Balls ans sticks» qui permet de faire

Apparaître les liaisons et les atomes. «Autorotate» qui permet de faire tourner la molécule toute seule dans l'espace (**Suet, 2017**).

DEUXIEME PARTIE

Etude in silico



I. Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1. La base des données PubChem

Est un référentiel public d'informations sur les substances chimiques et leurs activités biologiques, développé et maintenu par le National Center for Biotechnology Information (NCBI). Initialement lancé en 2004, PubChem est une ressource pour les chercheurs dans des domaines tels que l'informatique chimique, la biologie chimique et la chimie médicinale. Il reçoit régulièrement des millions de demandes de plusieurs dizaines de milliers d'utilisateurs par jour (Kim et al., 2015).

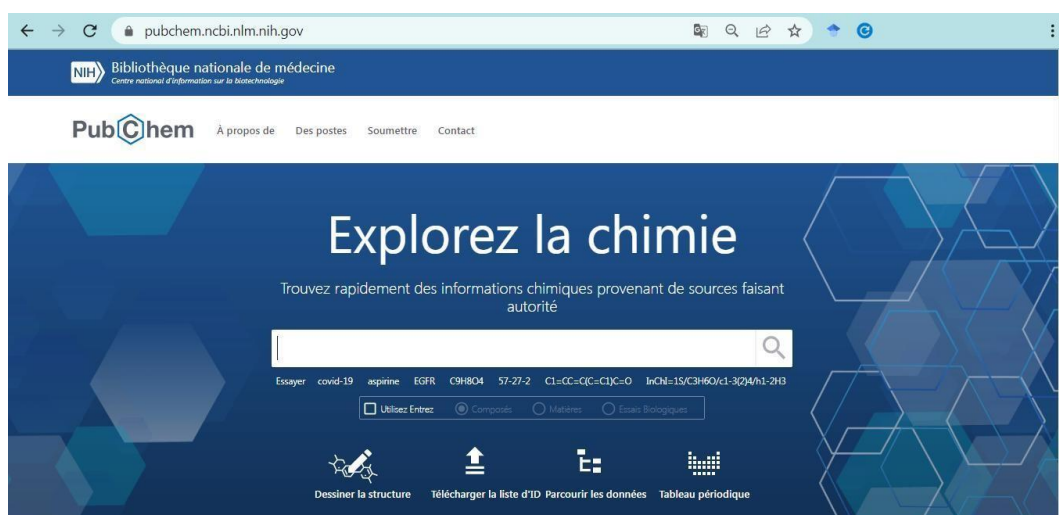


Figure 24: Page d'accueil de la base des données pub Chem (Kim et al., 2015)

PubChem contient plus de 180 millions de descriptions de substances chimiques fournies par les déposants, 60 millions de structures chimiques uniques et 225 millions de résultats de tests de bioactivité, couvrant plus de 9 000 séquences cibles de protéines uniques. En tant que ressource d'information pour la communauté de recherche en biologie chimique, L'accès programmatique à cette vaste quantité de données est fourni par plusieurs systèmes différents, y compris le National Center for Biotechnology Information (NCBI) (Kim et al., 2015).

1.2. Les principaux composés d'espèce *Peganum harmala*

Quatre molécules parmi les principaux composés isolés d'espèce de *Peganum harmala* .

Tableau 4: Les principaux composés d'espèce de Peganum harmala

Molécule	Partie de la plante
Harmaline	graine et racine (Mahmoudian et al.,2002)
Harmine	Graine (Lalla Mina et al.,2013)
Harmalol	Graine (Lan.d.sepeser, 2022)
Harman	de l'écorce (Mahmoudian et al., 2002)

La structure Canoniques SMILES de chacune de ces molécules a été copiée à partir de la base des données PubChem et introduite dans le serveur de prédiction (tableau 3).

Tableau 5: Les formes SMILES et les identifiants des molécules testées.

Canoniques SMILES	ID PubChem	Molécule
<chem>CC1=NCCC2=C1NC3=C2C=CC(=C3)OC</chem>	3564	Harmaline
<chem>CC1=NC=CC2=C1NC3=C2C=CC(=C3)OC</chem>	5280953	Harmine
<chem>CC1=NCCC2=C1NC3=C2C=CC(=C3)O</chem>	3565	Harmalol
<chem>CC1=NC=CC2=C1NC3=CC=CC=C23</chem>	5281404	Harman

1.3. Le site SwissADME

SwissADME (www.swissadme.ch, depuis 2016) est un outil web qui permet d'accéder gratuitement à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physicochimiques, la pharmacocinétique, la similarité aux médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. SwissADME est une passerelle vers des méthodes avancées internes telles qu'Ilo GP (un modèle basé sur la physique pour la lipophilicité) ou le BOILED-Egg (un modèle graphique intuitif modèle de classification pour l'absorption gastro-intestinale et l'accès au cerveau). C'est la première interface web qui permet des calculs par lots pour des centaines de molécules différentes, permettant une pharmacocinétique efficace.

L'optimisation ainsi que l'analyse de la chimiothèque. Cette dernière capacité est d'un intérêt majeur pour préfiltrer collections composées avant le VS réel. Cela peut être appliqué en suivant les propriétés généralement acceptées pour considérer, par exemple, uniquement les composés de type médicamenteux, non toxiques, stables et solubles, à l'exclusion de PAINS

ou d'autres fragments problématiques. En outre, d'autres propriétés spécifiques au projet relatives à l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion (ADME) ou la pharmacocinétique peuvent être contrôlées, comme, par exemple, des plages de paramètres particulières pour prédire l'accès optimal au cerveau (Antoine et Vincent, 2019).

1.3.1. Page Web de soumission

L'accès à <http://www.swissadme.ch> dans un navigateur web affiche directement la page de soumission de SwissADME, où l'on peut saisir les molécules dont on veut évaluer les propriétés ADME, physicochimiques, de similarité avec les médicaments, pharmacocinétiques et de convivialité pour la chimie médicinale. Comme le montre la figure 25, une barre d'outils noire en haut de la page Web.

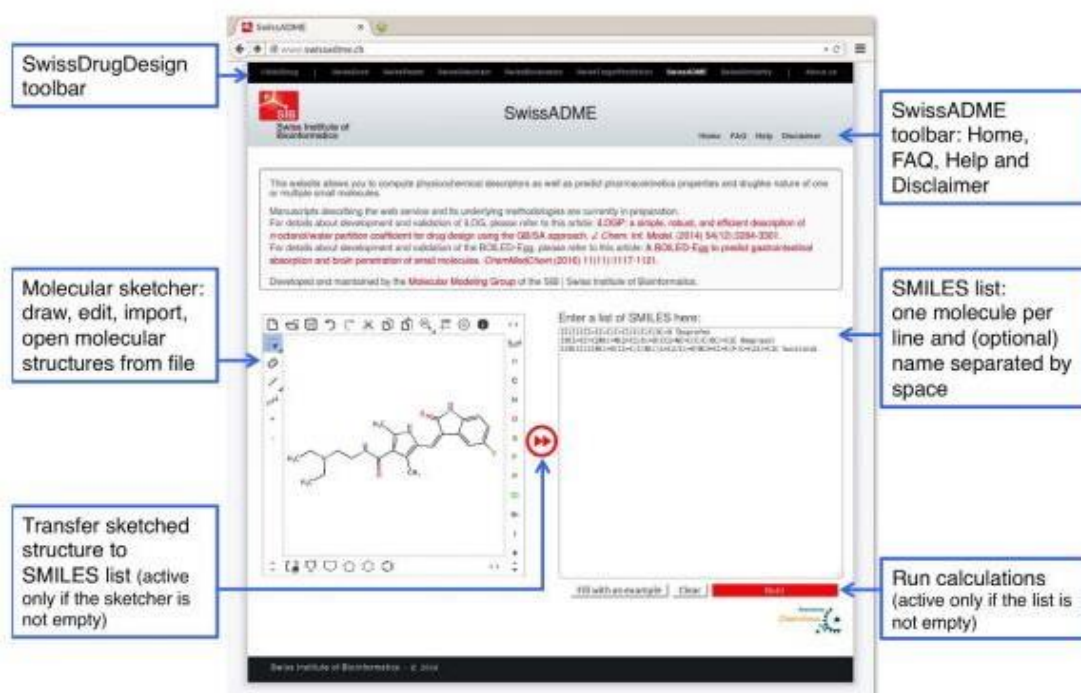


Figure 25: Page de soumission de Swiss ADME.

L'entrée réelle est une liste de SMILES, qui contient une molécule par ligne, avec un nom facultatif séparé par une étiquette ligne avec un nom optionnel séparé par un espace. Les

molécules peuvent être directement collées ou tapées au format SMILES, ou insérées par l'intermédiaire du sketcher moléculaire. Ce dernier permet d'importer depuis des bases de données, d'ouvrir un fichier local ou de dessiner une structure chimique en 2D qui sera transférée dans la liste en cliquant sur le bouton à double flèche. Lorsque la liste de molécules est prête à être soumise, l'utilisateur peut lancer les calculs en cliquant sur le bouton "Run".

permet à l'utilisateur de naviguer dans les différents outils de SwissDrug Design. Une deuxième barre donne accès à différentes informations concernant SwissADME, dont les FAQ et les Help pages ainsi que les mentions légales et les contacts.

La zone de saisie proprement dite comprend un sketcher moléculaire basé sur Marvin JS de ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>) qui permet à l'utilisateur d'importer (à partir d'un fichier ou d'une base de données externe), de dessiner et de modifier une structure chimique en 2D, et de la transférer dans une liste de molécules. Cette liste, qui se trouve à droite de la page de soumission, est l'entrée réelle pour le calcul.

Elle peut être éditée comme un texte standard, permettant de taper ou de coller des SMILES. La liste est conçue pour contenir une molécule d'entrée par ligne, définie par un SMILES et éventuellement un nom séparé par un espace. Si le nom est omis, SwissADME fournira automatiquement un identifiant. Il est à noter que les deux boutons pour transférer l'esquisse vers la liste SMILES et pour lancer le calcul sont dynamiques, dans le sens où ils sont modifiés à tout moment dynamiques, dans le sens où ils ne sont actifs que si l'action est possible. Au moment de la rédaction de ce document, on peut s'attendre à un résultat en 1 à 5 secondes pour une molécule de type médicament.

Des exemples peuvent être chargés dans la liste SMILES en cliquant sur le bouton "Remplir avec un exemple (Antoine et al., 2017).

1.3.2. Sortie d'un panneau par molécule

Les panneaux de sortie sont chargés dans la même page Web. Il y a un panel compilant toutes les valeurs pour chaque molécule. C'est rempli immédiatement après la fin du calcul, une molécule après l'autre. De cette façon, il est possible d'inspecter les résultats pour les premiers composés sans attendre que toute la liste soit traitée. Ce panneau par molécule (Fig. 28) est dirigé par le nom de la molécule et divisé en différentes sections.

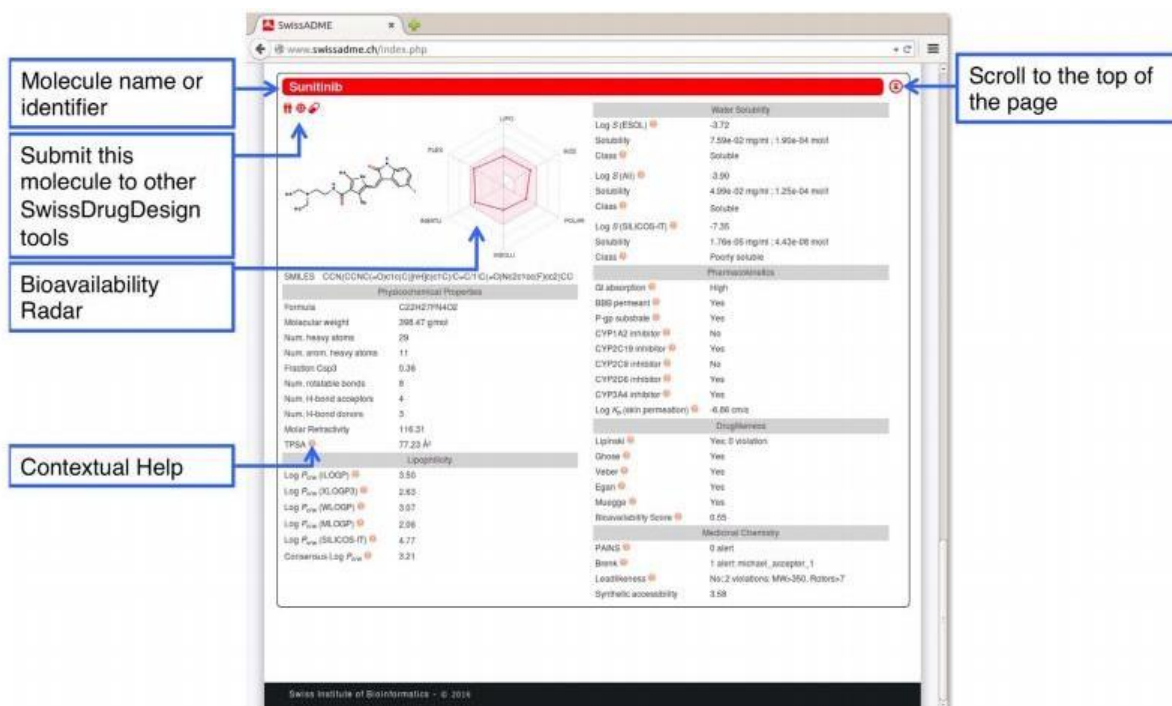


Figure 26: Les valeurs des paramètres calculés.

Sont regroupées dans les différentes sections de la molécule à panneau unique sortie (propriétés physicochimiques, lipophilicité, pharmacocinétique, ressemblance aux médicaments et médicament Chimie). Le panneau est dirigé par le nom de la molécule et un bouton flèche vers le haut pour faire défiler vers le haut de la page. La molécule est d'abord décrite par sa structure chimique et SMILES canoniques ainsi que la biodisponibilité Radar (voir Fig.26). Une aide contextuelle peut être affichée en laissant la souris sur le radar ou une autre question marquer des icônes à côté de certains paramètres (Antoine et al., 2017).

1.3.3. Structure chimique et radar de biodisponibilité

La première section, y compris la chimie bidimensionnelle structure et canonique SMILES, est situé sous le titre (Fig. 26). Il montre sur quelle forme chimique les prédictions ont été calculées (voir Méthodes de calcul). De plus, nos radars de biodisponibilité affichés pour une évaluation rapide de la similarité avec le médicament (voir Fig. 29). Six propriétés physicochimiques sont prises en compte : la lipophilie, la taille, la polarité, la solubilité, la flexibilité et la saturation (Antoine et al.,2017).

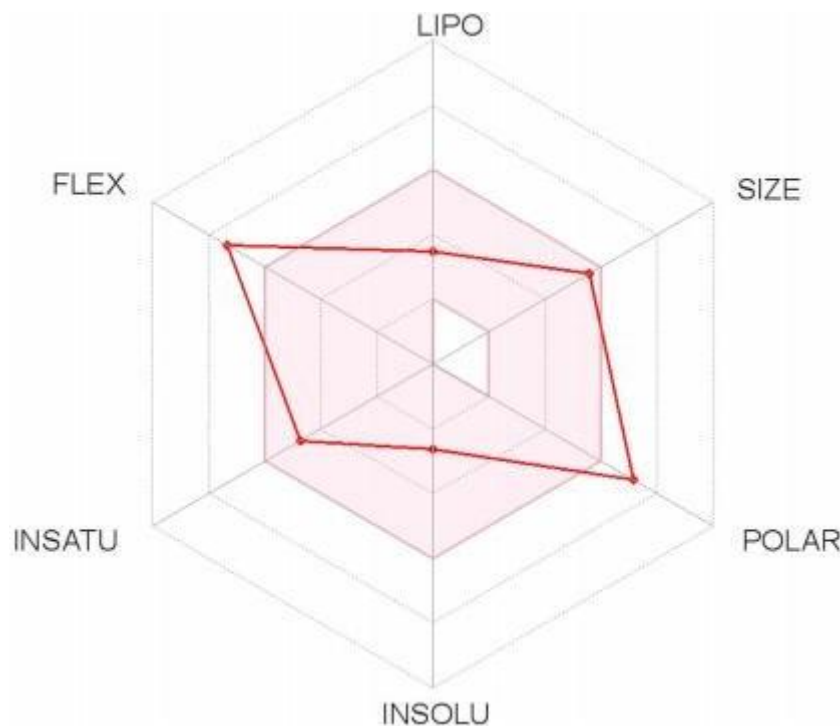


Figure 27: Le radar de biodisponibilité permet d'avoir un premier aperçu de la ressemblance médicament d'une molécule.

Le rose représente la plage optimale pour chaque propriété (lipophile : XLOGP3 entre $-0,7$ et $+5,0$, taille : MW entre 150 et 500 g/mol, polarité : TPSA entre 20 et 130 Å², solubilité : log Spas supérieur à 6, saturation : fraction de carbones dans le sp³ hybridation pas moins de 0,25, et flexibilité : pas plus de 9 liaisons rotatives. Dans cet exemple, le composé est prédit non bio disponible par voie orale, car trop souple et trop polaire. (Antoine et al., 2017).

2. Méthodes

2.1. Méthodes d'évaluation *in silico* des propriétés ADMET

Les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolismes, d'excrétion et de toxicité (ADMET) des médicaments candidat ou des produits chimiques environnementaux jouent un rôle clé dans la découverte de médicaments et l'évaluation des risques environnementaux.

Peut être efficace en tant que médicament, une molécule puissante doit atteindre sa cible dans le corps en concentration suffisante et y rester sous une forme bioactive assez longtemps pour que les événements biologiques attendus se produisent. Le développement de médicaments implique l'évaluation de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) de plus en plus tôt dans le processus de découverte, à un stade où les composés considérés sont nombreux mais où l'accès aux échantillons physiques est limité (Hassaine et Rahmani, 2020).

2.1.1. La règle de Lipinski (règle des 5)

Une molécule candidat-médicament doit pouvoir survivre dans l'organisme humain suffisamment longtemps pour pouvoir exercer cette activité biologique. Les propriétés D'ADME de ces molécules se vérifient lors de la première phase clinique, c'est-à-dire chez le Sujet sain. Lipinski a défini un ensemble de règles permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Ces règles concernant les propriétés physico-chimiques suivantes:

- le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da),
- le logarithme décimal du coefficient de partage eau / 1-octanol, noté log P, doit être inférieur à 5.
- le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 5.
- le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieur à 10.

Cette règle dite des cinq délimite la relation entre les paramètres pharmacocinétiques et physico-chimiques.

Les composés dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas au moins 2 des règles sont fortement susceptibles de présenter des problèmes d'absorption ou de perméabilité (**Guidouam et Mallem, 2021**).

2.1.2. La règle de Veber

De plus, Veber a introduit deux critères supplémentaires à ce qui est aujourd'hui communément appelé "la règle des 5". D'après l'étude de 1100 composés candidats médicaments chez GlaxoSmithKline, la surface polaire (PSA, polar surface area) du composé doit être inférieur à 140 \AA^2 et le nombre de liaisons de rotation ("rotatable bonds" en anglais) doit être inférieur à 10 pour une bonne biodisponibilité par voie orale chez le rat. La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou tps) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hématoencéphalique. Ces critères peuvent être adaptés à la cible visée par la molécule. En effet, alors que l'absorption intestinale devient difficile pour un composé de surface polaire supérieure à 140 \AA^2 , 60 \AA^2 est le seuil maximal pour le passage de la barrière hémato encéphalique (**Ben sahel et Serray, 2021**).

2.1.3. Solubilité dans l'eau

La solubilité dans l'eau est une mesure de la quantité de substance chimique pouvant se dissoudre dans l'eau à une température donnée. L'unité de solubilité est généralement exprimée en mg / L (milligrammes par litre) ou en ppm (parties par million) (**Seghier, 2021**).

RESULTATS & DISCUSSION



II. Résultats et discussion

les résultats souhaités de la prédiction *in silico* des propriétés physicochimiques des composés alcaloïdes font recours au serveur SwissADME nous avons évalué les propriétés physicochimiques de quatre molécules majoritaires de notre espèce . Les résultats obtenus du serveur swissADAME sont présentés dans le tableau ci-dessous

Tableau 6: Le profile ADME des molécules majoritaire alcaloïdes à partir du serveur SwissADME .

Molécule	1	2	3	4
Formule	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O	C ₁₂ H ₁₀ N ₂	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O
PM(g/mol)	214,26 g/mol	200,24 g/mol	182,22 g/mol	212,25 g/mol
H-bond A	2	2	1	2
H-bond D	1	2	1	1
Nb LF	1	0	0	1
Log P	2.37	1.99	2.70	2.78
Log S	Moyennement soluble	Soluble	Moyennement Soluble	Moyennement Soluble
TPSA A²	37.38	48.38	28.68	37.91
R Lipinski	Oui	Oui	Oui	Oui
R Veber	Oui	Oui	Oui	Oui
AS	2.58	2.51	1.50	1.66
1 : harmaline, 2 : harmalol, 3 : harmane, 4 : harmine. H-bond A : nombre H-bond accepteur, H-bond D : nombre H-bond donneur, Nb LF : nombre des liaisons flexibles. AS : accessibilité à la synthèse.				

Les Résultats observés du montrent que les composés étudiés de Peganum harmala ont un poids moléculaire ≤ 500 g/mol selon la première règle de Lipinski ce critère est conservé, le critère de caractère lipophile mesuré par le logarithme du coefficient de partage P, Log p des molécules sont inférieures à 5 voir optimum pour les molécules harmane et harmine (alentour de 3). De plus, nous avons constaté que ces composés sont tous moyennement solubles excepté

l'harmalol qui est soluble, le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène est inférieur à 5 et le nombre de donneurs de liaisons hydrogène est inférieur à 5.

les règles conformationnelle et de structure selon la règle de Veber, sont largement avéré dans l'optimum que tous les composés ont la surface polaire est inférieur à 140 Å² et le nombre de liaisons de rotation est nettement inférieur à 10.

L'accessibilité synthétique des composés s'évalue par un chiffre allant de 1 à 10. Selon nos résultats la synthèse chimique de nos molécules semble être réalisable avec des valeurs inférieures à 10. Il est à souligner que les valeurs les plus basses indiquent une facilité de la synthèse et plus la valeur s'approche de 10 le composé est difficilement synthétisé.

Ces résultats montrent nos dix molécules testées répondent donc à la règle de Lipinski et à celle de Veber, ce qui indique qu'elles peuvent être administrés par voie orale sans poser de problèmes.

L'accessibilité synthétique de nos molécules a été évaluée par un nombre de 1 à 10, et il est à noter que ces valeurs plus qu'elles s'approchent à la valeur 0 plus sont plus accessible à synthétiser et vice versa si la valeur s'éloigne vers la 10; Et d'après nos Résultats, la synthèse chimique apparait faisable avec une valeur nettement inférieur à 10 pour toutes les molécules.

CONCLUSION



Conclusion

Les effets souhaité ou indésirables des médicaments manquent souvent de sélectivité, En conséquence, les tentatives de prédiction des molécules candidates prend un essor non négligeables ces dernières année . Les approches des recherches in silico le font en combinant la biologie des systèmes avec l'inférence de chimie computationnelle pour étudier comment les interactions moléculaires déterminent les résultats pour le corps entier.

Ce travail a été réalisé dans le but de prédire les propriétés physicochimiques des principaux composés alcaloïdes d'un zygophyllacées du genre *Peganum harmala* largement connus pour ses effets anti hypertensives et antidiabétique en en adoptant la méthode in silico qui permet de fournir un examen rapide des propriétés des molécules avant d'étudier en laboratoire, en utilisant le serveur de prédiction SwissADME. Excepté les propriétés toxiques connu de la plante ; l'étude in silico des propriétés physico-chimiques nous a révélé que les composés étudiés de *Peganum harmala* conserve la règles de Lipinski et celle de Veber, et nous pouvons dire que tous les composés possèdent une bonne absorption orale qui entraîne une bonne biodisponibilité mais le risque d'une toxicité reste élevé pour une consommation non contrôlée.

CONCLUSION GENERALE



Conclusion générale

L'utilisation des plantes médicinales occupe une place importante dans la recherche sur la médecine traditionnelle et a suscité un grand intérêt dans la recherche biomédicale et est devenue non moins importante que la chimiothérapie.

La plante *Peganum harmala* appartient à la famille des Zygophyllaceae, c'est une plante très utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne pour traiter divers troubles, Le travail actuel est axé sur la recherche de substances naturelles avec des activités anti oxydantes et antimicrobiennes dans les graines de *Peganum harmala* , et ainsi l'examen phytochimique a montré la présence d'alcaloïdes, de flavonoïdes et de terpénoïdes, et la présence de ces composants en raison de leur rôle important dans la plante, dont les produits sont considérés comme des récepteurs secondaires.

Lors de la conception de médicaments, la prédiction des propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) des molécules à des fins thérapeutiques rend le travail plus facile, plus rapide et moins cher que les essais cliniques. Ce travail a été réalisé pour prédire les propriétés physiques et chimiques des composés à des fins thérapeutiques en utilisant l'instrument Swiss ADME en des recherches *in silico*

Les résultats de la prédiction des propriétés physico- chimiques ont montré que les composants de *Peganum harmala* conserve la règles de Lipinski et Veber. et nous pouvons dire que tous les composés possèdent une bonne absorption orale qui entraîne une bonne biodisponibilité. Ces résultats constituent une première étape dans la recherché de matériaux d'une source naturelle biologiquement active.

Il serait intéressant de compléter ce travail par des études *in vitro* et *in vivo*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Références bibliographiques:

1. **Affani H,Chennouf K**, 2020. Toxicité et activités biologiques de *Peganum harmala* L. Mémoire En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Toxicologie. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.p2-3.
2. **ACHOUR OTMAN S**, 2020. Mise en évidence de champignons du sol sous *Peganum harmala* L.de la région de Laghouat (Algérie). Mémoire de master 2 de spécialité Biodiversité et Ecologie Végétale. Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou .17p.
3. **Aitfella R**, 2012. Etude de l'activité anticoccidienne des extraits de *Peganum harmala* , *Rétama sphaerocarpa*et grains de pollen. Mémoire de Magister.UniversitéFerhat Abbas – Sitéf 1.48p.
4. **Alyaa M**, 2018. A REVIEW STUDY OF THE CHEMICAL CONSTITUENTS AND THERAPEUTIC EFFECTS OF *PEGANUM HARMALA* L. Global Journal of Pure and Applied Chemistry Research .October 2018. Vol.6, No.2, pp.12-19.
5. **Gabriel G**, 2007. La recherche *in silico*. [souper de coure].HAL open science, pp.1.2.sic_00177318v1.
6. **Antoine D, Olivier M, Vincent Z**, 2017. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific reports [en ligne].03/03/2017. Sci. Rep. 7, 42717.
7. **Antoine D, Vincent Z**, 2019. Application of the SwissDrug Design Online Resources in Virtual Screening. International jornal of molecular science [en ligne].18/09/2019. Sci. 2019, 20, 4612.
8. **Asgarpanah J, Ramezanloo F**, 2012.Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L. Article, African Journal of Pharmacy and Pharmacology [en ligne]. 15 June, 2012. Vol. 6(22), pp. 1573-1580.
9. **Ben sahal S, Serray B**,2021.La prédiction *in silico* des propriétés ADME des molécules des huiles essentielles de *Myrtuscommunis*L. Mémoire Mastère de biochimie appliquée Université Mohamed Khider de Biskra.p22.
10. **Benadda A K, Boufoura FZ**,2018.Contribution à l'étude phytochimique et activité antifongique des différents extraits des graines de la plante *Peganum harmala* . Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A. Diplôme de Master .P09.
11. **Bensalek FE**, 2018. "L'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des troubles fonctionnels intestinaux dans le contexte marocain .Marrakech : UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH. thèse.pp38-40.

12. **Bouafia W**, 2021. Evaluation des activités biologiques et caractérisation phytochimique de la plante *Ephedraaltissima* Desf. Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2. Doctorat Troisième CYCLE(LMD), p 26-27.
13. **Boumerfeg S**, 2020. RESUME DES CHAPITRES. [Document PDF].09/2020.Support de cours : Ethnopharmacologie et pharmacopées traditionnelles, université de Bordj Bou Arréridj El Ansser 34030 Algerie.
14. **Bournot J**, 2016. Qu'est-ce qu'une plante médicinale ? France Herboristerie [en ligne].page web. 10/06/2016.Consulté le: [31/03/2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.france-herboristerie.com/blog/63-qu-est-ce-qu-une-plante-medicinale->
15. **Bouزيد K**, 2014. Contribution à l'étude des options de valorisation de l'espèce *Arbutus unedo* L. dans l'Ouest Algérien. Université Djillali Liabés de Sidi Bel-Abbés. Thèse Pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3ème Cycle. p15.
16. **Chaachouay N**, 2020.' Etude floristique et ethnomédicinale des plantes aromatiques et médicinales dans le Rif (Nord du Maroc).Maroc. Université Bn Tofail Faculté des Sciences de Kénitra CED Sciences et Techniques.thèse.p20.
17. **Chabrier JV**, 2010.PLANTES MÉDICINALES ET FORMES D'UTILISATION EN PHYTOTHÉRAPIE. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincaré – Nancy 1.2009/2010, p.p. 29.74.
18. **Djafer R**, 2019. Intoxication by Harmel. IntechOpen [en ligne].February 3rd, 2021. [Consulté le jour mois année].Disponible à l'adresse : <https://www.intechopen.com/chapters/72825>
19. **El Haib A**, 2015.VALORISATION DE TERPENES NATURELS ISSUS DE PLANTES MAROCAINES PAR TRANSFORMATIONS CATALYTIQUES. L'Université Toulouse III - Paul Sabatier. Doctorat de l'université de Toulouse. P07/08.
20. **AK, Aneela Ma, Zafar I, Imran M**, 2013. Recent pharmacological developments inβ-carboline alkaloid“harmaline”. European Journal of Pharmacology. 2013. 721, pp391-394.
21. **Ferraz CH AA, Oliveira Júnior RG, Picot L, Silva Almeida LP JR, NunesXP**, 2019. Pre-clinical investigationof β-carboline alkaloidsas antide pressant agents: A systematicReview. Fitoterapia, Elsevier, Submitted on11Dec 2019, 137, pp.104196.
22. **Guergour H**, 2018. Etude des aspects morphologiques, phytochimiques et pharmacotoxicologiques de la plante *Peganum harmala* . Thèse Pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Biochimie. Université Ferhat Abbas Sétif 1.6p.8p.

23. **Guidouam F, Mallem Y**, 2021. La prédiction *in silico* des propriétés ADME des molécules des huiles essentielles d' d'*Eucalybtusglobulus*. MÉMOIRE DE MASTER de Biochimie Appliquée. Université Mohamed Khider de Biskra.p15.
24. **Gilles L**,2004. Notions de toxicologie. Deuxième édition. Revue et augmentée Dépôt légal – Bibliothèque nationale du Québec. ISBN 2-551-22538-8. P17-19.
25. **Gillet M**, 2011. [Document PDF]. Construction et visualisation de molécules à l'aide d'un logiciel de simulation TP Construction et visualisation de molécules. LCdF seconde 2011p1.
26. **Guyon C**, 2020. Tresornature [en ligne]. 26/10/2018. [15/04/2022]. Disponible à l'adresse: <https://tresornature.com/principes-actifs-plantes-medicinales/>
27. **-HASSAINE F, RAHMANI H**,2020.Activité biologique des extraits de *Retamaraetam*. Mémoire de mastère de Biochimie appliquée. Université Mohamed Khider de Biskra.p17.
28. **Imami L, Touirat A**, 2016 .Contribution à l'étude Phytochimique (les polyphénols) de deux espèce *Pimpinella anisum L.* et *Peganum harmala L.* Mémoire de Master en Métabolisme secondaire et molécules bioactives. Université des Frères Mentouri Constantine1.8p
29. **Jorite S**, 2015. La Phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. *Thèse de DOCTEUR*. Université Bordeaux 2 .p21.
30. **Kabahoum M, Ladjal L**, 2021.État de la recherche scientifique sur les plantes médicinales et la phytothérapie en Algérie. Mémoire présente pour l'obtention Du diplôme de Master Académique. Université Mohamed Boudiaf - M'sila.p 05-14.
31. **- Kadri H, Kebir A, Kellai S, Ladjimi Ch**,2021. PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES.MEMOIRE DE FIN D'ETUDES,En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie.**Université Mouloud MAMMERI.P30-32.**
32. **Kahil M, Rouaba I**, 2019.Etude photochimique et activités biologiques des huiles fixe et essentielle de la plante *Peganum harmala* . Mémoire En vue de l'obtention du Diplôme de Master de Biochimie .Université Mohamed El Bachir El Ibrahim B.B.A.05p.
33. **Kalla A**, 2012.Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien : *Pituranthos scoparius*, *Rantheriumadpressum*et *Traganum nudatum*.Thèse de doctorat en Sciences phytochimie .L'UNIVERSITE MENTOURI – CONSTANTINE .p18.
34. **Khan FA, Maalik A, Iqbal Z, Malik I**, 2013. Recent pharmacological development sin β -carboline alkaloid "harmaline". *European Journal of Pharmacology* 721,391–394.

35. **Kim S, Thiessen P A, Bolton EE, Bryan SH**, 2015. PUG-SOAP and PUG-REST: web services for programmatic access to chemical information in PubChem. *Nucleic Acids Research* 43: 605-611.
36. **Labbani**, 2021.Chp 4. [Document PDF].Support de cours : Composés phénoliques. Université des frères Mentouri Constantine 1.L3-BPV-FSNV/UFMC. P-2.3.4.
37. **Lahmadi S, Zeguerrou R, Guesmia H**, 2013. La flore Spontanée de la plante d'el-outaya (Ziban). Centre de Recherche Scientifique et Technique sur les Régions Arides Omar El-Barnaoui.p13.
38. **Lalla M, Idrissi H, Miloud EH**, 2013.Analyse de la composition de l'huile de *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae). *Acta Botanica Gallica*. P 06.
39. **Lan d, sepeser**, 2022. A SYNTHESIS OF HARMALINEI. *Can. J. Chem.* Downloaded from cdnsience pub. P02.
40. **Lebbouz I**, 2017. Etude de la pyrale des dattes *Ectomyeloisceratoniae*Zeller.1839, dans la région de M'ghaier (Algérie), infestation, cycle de développement et essai bio insecticide. *These* Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences. Université Mohamed Kheider Biskra. p41.
41. **Lebedev AT**, 2012.COMPREHENSIVE ENVIRONMENTAL MASS SPECTROMETRY [en ligne]. ILM Publications. 6635 West Happy Valley Road Suite 104, # 508,Glandale, AZ 85310,USA : 2012. P119-120.
42. **Limonier A**, 2018.La Phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. THÈSE LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Université Marseille.p20.
43. **Mahmodian M, Jalipour H**, 2002. Dardashti PS.Toxicity of *Peganum harmala* : Review and a case report. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*.1:1-45 June, 2002, vol. 1, no. 1, pp1-4.
44. **Makhloufi A**, 2008. Etude des activités antimicrobienne et antioxydant de deux plantes médicinales poussant à l'état spontané dans la région de bechar (*Matricaria pubescens* (Desf.) et *Rosmarinus officinalis* L) et leur impact sur la conservation des dattes et du beurre cru .thèse. L'université Aboubaker Belkaid. P4.
45. **Mechaala S**, 2021.Etude ethnobotanique et détermination du pouvoir inhibiteur des huiles essentielles de deux plantes médicinales de la région de Biskra sur des bactéries productrices de βlactamases à spectre étendu isolées à partir du lait cru et du babeurre. Thèse en vue de l'obtention de diplôme de doctorat LMD en science biologiques. Université Mohamed Khider Biskra.03p.

46. **Mesrouk L**, 2020. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DES EXTRAITS DE GRAINES DE *Peganum harmala* L. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. Mémoire de master.p19-21.
47. **Mohammed Dahmane A, Rahmoune F**, 2007.Extraction Et étude de l'activité Inhibitrice de la corrosion de l'acier Xc 48 Alcaloïdes Extraites A de L'espèce *Peganum harmala* L Et *Nigella Sativa* L. Mémoire de master. Université saad Dahleb –Blida.p10.
48. **Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Asghari MS, Shayegh J**, 2012.Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids Article in pharmacognosy Reviews: july-December 2013, Vol 7, Issue 14.p204.
49. **Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S**, 2013.Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids.Pharmacognosy Reviews.2013. Vol 7.n° 14. P 205.
50. **Ouis N**, 2015. ETUDE CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DES HUILES ESSENTIELLES DE CORIANDRE, DE FENOUIL ET DE PERSIL. Université d'Oran 1.Thèse de Doctorate. P 09.
51. **Ouedraogo S, Yoda J, Traore TK, Nitiema M, Sombie BC, Diawara HZ, Yameogo JB G, Djande A, Belemnaba L, Kini FB, Ouedraogo SetSemde R**, 2021. Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales : Int. J. Biol. Chem. Sci. 15(2): 750-772, April 2021.
52. **-Paugam R**, 2008. Master de Chimie –1ère année. [Document PDF].Support de cours : Cours « INITIATION A LA MODELISATION MOLECULAIRE». ORSAY UE 403 CHIM .p1.
53. **Paul I, Michel M, Jean-Pierre R, Edith Y, Astrid de Laage d M**, 2001. Larousse Encyclopédie des Plantes Médicinales. [en ligne].1997 Larousse-Bordas pour l'édition originale en langue française.ISBN: 2-03-560252-1.p244.
54. **Radjah A**, 2020.Valorisation et identification phytochimique des principes actifs de quelques plantes médicinales de la région de Biskra. Thèse de doctorat par option Valorisation et conservation des ressource naturelles. Université Mohamed Kheider – Biskra.p52.
55. **Rizki M, Pratama F, Nasibova TA, Pratiwi D, Kumar P, Garaev EA**, 2020. *Peganum harmala* and its Alkaloids as Dopamine Receptor Antagonists: *in Silico* Study.Platinum Open Access journal 14/10/2020. Volume 11, Issue 3, 2021, 10301 – 10316.
56. **Rejb I**, 2008. Etude de l'effet de F irradiation sur les polyphénols du curcumin. Diplôme National d'Ingénieur. Université du 7 November à Carthage P 03.

57. **Salfo O, YODA J, Traore TK, Nitiema M, Sombie BS, Diawara HM, Yameogo JB.G, Djande A, Belemnaba L, Kini FB, Ouedraogo S, Semde R**, 2021. Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. International Formulae Group. [Article 30/04/2021. 15(2), pp753-754.
58. **SEGHIER H** ,2021.La prédiction *in silico* des propriétés ADME des molécules d'huiles essentielles du genre *Thymus*. MÉMOIRE DE MASTER Biochimie Appliquée. Université Mohamed Khider de Biskra.p19.
59. **Semchaoui A, Belmagherbi A**, 2021.Evaluation des activités biologiques d'une plante Médicinale (*Peganum harmala L.*). Mémoire de Master. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimy - B.B.A.p3.
60. **Shatarat AT, Abuhamdah S, Alefishat A, Al-Essa MK, Altaweel R , Mohammed F, Badran D, Jafar H**, 2020.Effects of Beta-Carboline Alkaloids of *Peganum harmala* on Induced Rat Ileum Contractions. Pharmacognosy Journal, Vol 12, Issue 2: 260-265.
61. **Suet M**,2017. [Document PDF]. Fiche-ChemSketch.pdf. Mode d'emploi du logiciel Chem Sketch. collègue privée Notre-Dame des Oiseaux Physique-Chimie. p1.
62. **Tahri N, Rhalem N, Soulaymani R A, Achoour S, Rhlem N, Khattabi A**, 2011. *Peganum harmala L.* poisoning in Morocco: About 200 cases. Thérapie. 2011; 67(1):53-58.
63. **Trabsa H**, 2011.Propriétés Antioxydants Et Activité Inhibitrice De La Xanthine Oxydase Dès La Plante Médicinale *Peganum harmala* . Mémoire Pour l'obtention du Diplôme de Magister en biotechnologie .Université de Mohamed Kheider Biskra .p35.
64. **Zeghouini A**, 2019. Evaluation in vitro de l'effet antimittotique de l'extrait méthanolique des feuilles de *Peganum harmala L.* de la région de Laghouat (Algérie) [support]. UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU : Mémoire de Fin d'étudeEn vue de l'obtention du diplôme De MASTER

Résumé

Les plantes médicinales sont une source inépuisable de molécules bioactives à l'origine de plusieurs activités biologiques. De ce point de vue, nous nous sommes intéressés à l'étude *in silico* de quelques constituants phytochimiques de *Peganum harmala*, la plante qui appartient à la famille des Zygophyllacée, qui est utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne pour traiter une variété de troubles de santé. Notre objectif se penche sur l'étude de principaux composés de *Peganum harmala* qui montre une présence, des flavonoïdes et des terpénoïdes et d' alcaloïdes, ces derniers sont plus concentrés dans les graines que dans les autres parties de la plante d'ou l'origine de leur toxicité par rapport ses différentes parties nous consacrons notre étude sur ces quatre alcaloïdes l'harmine, l'harmane, l'hamalol et l'harmaline. Ce travail, nous avons fait recours à la prédiction *in silico* des propriétés physicochimiques de ces composés majoritaires de *Peganum harmala* en utilisant les bases de données PubChem et le serveur SwissADME. Les résultats ont montré que tous les composés étudiés de *Peganum harmala* sont sujet d'un bon candidat comme médicament pour ses vertus connu puisque il conserve les règles de Lipinski et celles de Veber, et possèdent une bonne absorption orale qui entraîne une bonne biodisponibilité.

Mots clés : *Peganum harmala*, propriété physicochimique, alcaloïdes, *in silico*, SwissADME,.

Abstract

Medicinal plants are an inexhaustible source of bioactive molecules with several biological activities. From this point of view, we are interested in the *in silico* study of some phytochemical constituents of *Peganum harmala*, the plant belonging to the Zygophyllaceae family, which is used in Algerian traditional medicine to treat a variety of health disorders. Our objective is to study the main compounds of *Peganum harmala* which show a presence of flavonoids and terpénoïdes and alkaloids, the latter are more concentrated in the seeds than in other parts of the plant or the origin of their toxicity in relation to its different parts. We devote our study to these four alkaloids harmine, harmane, hamalol and harmaline. In this work, we resorted to *in silico* prediction of the physicochemical properties of these major compounds of *Peganum harmala* using the PubChem databases and the SwissADME server. The results showed that all the studied compounds of *Peganum harmala* are subject of a good candidate as a drug for its known virtues since it retains Lipinski's and Veber's rules, and possess a good oral absorption resulting in a good bioavailability.

Key words: *Peganum harmala*, physicochemical property, alkaloids, *in silico*, SwissADME,.

ملخص

تعتبر النباتات الطبية المصدر الذي لا ينضب للجزيئات النشطة بيولوجيا فهي أصلا لعدد من الأنشطة البيولوجية. من وجهة النظر هذه، فقد اهتمنا بدراسة في السيليكون لبعض المكونات الكيميائية النباتية لنبات الحزمل الشائع، وهو نبات ينتمي إلى عائلة القديسية، والذي يستخدم في الطب التقليدي الجزائري لعلاج مجموعة متنوعة من المشاكل الصحية. هدفنا هو دراسة المركبات الرئيسية للنبات والتي تظهر وجود مركبات الفلافونويد و التربينويدات والقلويدات حيث أن هذه الأخيرة تتركز في البذور أكثر من الأجزاء الأخرى للنبات، ومن هنا تظهر أصل سميتها مقارنة بالأجزاء الأخرى. ومن بين القلويدات التي استعملناها في دراستنا هذه القلويدات الأربعة: هارمين، هارمان، هامالول و هارمالين. في هذا العمل، استخدمنا التنبؤ الافتراضي للخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذه المركبات الرئيسية من الحزمل الشائع باستخدام قواعد بيانات PubChem والخادم SwissADME. أظهرت النتائج أن جميع المركبات المدروسة من الحزمل الشائع هي عبارة عن مرشح جيد كدواء لخصائصه المعروفة لأنه يحفظ قواعد ليبينسكي وتلك الخاصة بـ فيبر، يمتاز بامتصاص جيد عن طريق الفم مما يؤدي إلى توافر بيولوجي مثالي.

الكلمات المفتاحية: الحزمل الشائع، الخصائص الفيزيائية والكيميائية، القلويدات، في السيليكون، SwissADME,.