

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et BMC والبيولوجيا الجزيئية والخلووية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

CARACTERISTIQUES PHYTOCHIMIQUES ET PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE *PEGANUMHERMALA* ET DE *ZINGIBER* OFFICINALE

Présenté par : NEMER Seif eddine
RACHI Islam

Le 28/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : DJAALAB Imène (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : BENAAMOUN Leila (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : MANSOUR Hadria (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022



Remerciements

*Nous exprimons tout d'abord, nos profonds remerciements à **ALLAH** tout puissant, qui nous a guidé sur le droit chemin et nous a donné le courage et la volonté de finir ce mémoire.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur **Dr. DJAALAB Imene** Maitre de Conférences « A » à l'Institut des Sciences Veterinaires d'El Khroub pour sa confiance, ses judicieux conseils, ses jugements critiques, son soutien, ses qualités humaines, nous tenons à lui exprimer toute nos gratitudes.*

*Nous tenons à remercier les membres de jury **Dr. BENAAMOUN Leila** Maitre de Conférences « B » au Département de Biochimie (FMCI) ainsi que **Dr. MANSOUR Hadria** Maitre de Conférences « A » à l'Institut des Sciences Veterinaires d'El Khroub qui ont bien voulu accepter de valoriser ce travail et d'avoir donné le grand honneur d'examiner et de juger ce mémoire.*

Enfin, nous remercions profondément notre précieuse famille universitaire et nos chères amies à la fois pour leur soutien infatigable, leur patience admirable et leur affection continue.

Dédicaces



Tous les mots ne peuvent exprimer la gratitude, l'amour, le respect pour ceux d'entre moi, à ceux qui ont toujours cru en moi, à ceux qui m'ont toujours encouragé.
Surtout mes parents. Je sais que je ne pourrai pas compenser ce que vous m'avez donné. Vous êtes l'édulcorant qui m'a montré la voie du succès depuis mon premier pas dans l'éducation.
À ma mère chère, gentille, honorable et affectueuse: Vous représentez pour moi un symbole.
La bonté par excellence est la source de la tendresse et un exemple de dévouement imparable.

Encouragez-moi et priez pour moi.

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

Dieu vous bénisse avec le langage de la vie et vous protège pour moi.

À mes chers frères: ousseid, et yasser. Dieu vous remplit de bonheur,

Santé, succès et prospérité dans votre vie.

À ma chère sœur: maissa. Dieu vous préserve et vous unit

Saints liens qui nous unissent, je vous adore ...

À toute ma grande famille: mes tantes, mes oncles, mes cousins, mes cousines.

À mes amis taki eddine, amine, zaki, toufik, Bilalle

Merci d'être dans ma vie.

A toutes les personnes qui m'aiment.

Au nom de dieu nous dédions ce travail en premier lieu à nos parents, spécialement

Anos chères mamans qui sont toujours présentes à nos côtés pour nous soutenir.

Nos anges du bonheur, que dieu le protège pour nous.

A nos frères.

A toute notre famille

A toutes les personnes qui nous ont aidé, soutenu et encouragé,

Nous vous remercions chers amis (es) et collègues.

NEMER seif eddine

Dédicaces



*Je dédie cette mmoire à tous ma famille et mes amis et mes proches
Et surtout a ma mère ATROUS FATIMA zouhra Et mon père RACHI ABD EL KADER Et mes
frères AMINE et OUSSAMA
Sans oublier ma très chère sœur RACHI ZOULIEKHA LAMIS master 2 droit notaires
et ma tanate ATROUS WIDED médecin généraliste les défuntes dieu les bénisse qui sont
décédés récemment 1 ans dans un accident
Et a tous qui me connaissent et a tous les professeurs qui m'ont aidant Merci a tous la famille
universitaire.*

RACHI islem

*

LISTE DES ABBREVIATIONS

CAM: culture indigène à la médecine,

GC-MS: chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse,

HPLC: chromatographie liquide à haute pression,

HPTLC: chromatographie sur couche mince à haute performance,

MT: médecine traditionnelle,

OMS: Organisation mondiale de la santé,

TG: les taux de thyroglobuline,

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : NOMENCLATURE ET APPELLATION DU PEGANUMHARMLA.....	9
TABLEAU 2 : NOMENCLATURE ET APPELLATION DU GINGEMBRE. (KUMAR <i>ET AL.</i> , 2011).	9
TABLEAU 3 : DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE DE PEGANUMHARMALA.....	10
TABLEAU 4 : COMPOSITION DES COMPOSES D'ACIDES NON GRAS DE PEGANUMHARMALA DETECTES PAR GC/MS (MOUSSA AND ALMAGHRABI,. 2016).....	18
TABLEAU 5 : LES ACIDES AMINES DU GINGEMBRE (NG <i>ET AL.</i> , 2016).....	19
TABLEAU 6 : LES PHOSPHATE DE PENTOSE DU GINGEMBRE (NG <i>ET AL.</i> , 2016).	19
TABLEAU 7 : POLYAMINES DU GINGEMBRE (NG <i>ET AL.</i> , 2016).	20
TABLEAU 8 : PURINE ET PYRIMIDINE DU GINGEMBRE (NG <i>ET AL.</i> , 2016).....	20
TABLEAU 9 : SHIKIMATE QUI SE TROUVE EN GINGEMBRE (NG <i>ET AL.</i> , 2016).....	20
TABLEAU 10 : EFFETS DES ALCALOÏDES B-CARBOLINE DE PEGANUMHARMALA (DUBE ET AL., 2011).....	41
TABLEAU 11 : EFFETS DES ACIDES AMINES DE PEGANUMHARMALA (DUBE ET AL., 2011).	41
TABLEAU 12 : EFFETS DES FLAVONOÏDES DE PEGANUMHARMALA (DUBE <i>ET AL.</i> , 2011).	41
TABLEAU 13 : EFFETS DE STEROLS DE PEGANUMHARMALA (DUBE <i>ET AL.</i> , 2011).....	42
TABLEAU 14 : EFFETS DES QUINAZOLINES ALCALOÏDES DE PEGANUMHARMALA (DUBE <i>ET AL.</i> , 2011).....	42
TABLEAU 15 : APPLICATIONS DES PRINCIPAUX CONSTITUANTS DU GINGEMBRE. (KIYAMA, 2020).	53
TABLEAU 16 : SUITE DE TABLEAUX 15. (KIYAMA, 2020).....	54
TABLEAU 17 : DEUXIEME SUITE DE TABLEAUX 15 (KIYAMA, 2020).....	54
TABLEAU 18 : EFFETS TOXIQUES, MORTALITE ET LATENCE DU CE ADMINISTRE PAR VOIE ORALE EN UNE SEULE DOSE CHEZ LA SOURIS DES DEUX SEXES (REZZAGUI <i>ET AL.</i> , 2020).....	83
TABLEAU 19 : EFFET DE L'ADMINISTRATION ORALE SUBAIGUË DE CE SUR LE POIDS CORPOREL (REZZAGUI <i>ET AL.</i> , 2020).	83
TABLEAU 20 : EFFET DE L'ADMINISTRATION ORALE SUBAIGUË DE CE SUR LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES CHEZ LES ANIMAUX TRAITES ET TEMOINS APRES 28 JOURS (REZZAGUI ET AL., 2020).	84
TABLEAU 21 : EFFET DE L'ADMINISTRATION ORALE SUBAIGUË DE CE SUR LES PARAMETRES HEMATOLOGIQUES CHEZ LES ANIMAUX TRAITES ET TEMOINS APRES 28 JOURS (REZZAGUI <i>ET</i> <i>AL.</i> , 2020).....	85

TABLEAU 22: EFFET DE L'ADMINISTRATION ORALE SUBAIGUË DE CE SUR LES PARAMETRES URINAIRES. (REZZAGUI <i>ET AL.</i> ,. 2020).....	86
TABLEAU 23: EFFET DE L'ADMINISTRATION ORALE SUBAIGUË DU CE SUR LE POIDS RELATIF DES ORGANES CHEZ LES ANIMAUX APRES 28 JOURS (REZZAGUI ET AL.,. 2020).....	86

LISTES DES FIGURES

FIGURE 1: (A) HARMALA (PEGANUMHARMALA) PLANTE PORTANT DES FLEURS ET DES FRUITS; (B) FLEUR ; (C) FRUITS ; (D) GRAINES. (MARWAT AND REHMAN, 2011).	5
FIGURE 2: DIVERSES PARTIES DE LA PLANTE DE GINGEMBRE (ZINGIBAR OFFICINALE).	6
FIGURE 3: RHIZOME DE GINGEMBRE (ZINGIBAR OFFICINALE). (MARWAT ET AL., 2015).	6
FIGURE 4: LES GLUCIDES DU PEGANUMHARMALA. (MARWAT ET RAHMAN, 2011).	16
FIGURE 5: LES ACIDES AMINES DU PEGANUMHARMALA. (MARWAT AND RAHMAN, 2011).	17
FIGURE 6: ACIDES GRAS SATURES DU PEGANUMHARMALA (MOUSSA AND ALMAGHRABI, 2016).	17
FIGURE 7: ACIDES GRAS INSATURES DU PEGANUMHARMALA (MOUSSA AND ALMAGHRABI, 2016).	18
FIGURE 8: STRUCTURE DE HARMALINE (EL GENDY ET AL., 2013).	21
FIGURE 9: STRUCTURE CHIMIQUE DE HARMALOL ET HARMOL (EL GENDY ET AL., 2013).	22
FIGURE 10: STRUCTURE CHIMIQUE DE HARMINE (ASGARPAH AND RAMEZANLOO, 2012). ...	22
FIGURE 11: STRUCTURE CHIMIQUE DE HARMAN (NENAAH, 2010).	22
FIGURE 12: STRUCTURE CHIMIQUE DE VASICINE (MOLOUDIZARGARI ET AL., 2013).	23
FIGURE 13: STRUCTURE CHIMIQUE DE VASICINONE (MOLOUDIZARGARI ET AL., 2013).	23
FIGURE 14: SCHEMA GENERAL DE BIOSYNTHESE DES ALCALOÏDES B CARBOLINES (DEWICK, 2002).	24
FIGURE 15: SCHEMA GENERAL DE BIOSYNTHESE DES ALCALOÏDES DE LA PLANTE PEGANUMHARMALA.	25
FIGURE 16: SCHEMA GENERAL DE BIOSYNTHESE DES ALCALOÏDES QUINAZOLINES DE PEGANUM HARMALA (DEWICK, 2002).	25
FIGURE 17: STRUCTURE DES ALCALOÏDES DE PEGANUM HARMALA (MARWAT AND RAHMAN, 2011).	26
FIGURE 18: PREMIERE SUITE DE LA STRUCTURE DES ALCALOÏDES DE PEGANUM HARMALA. (MARWAT AND RAHMAN, 2011).	26
FIGURE 19: TROISIEME SUITE DE LA STRUCTURE DES ALCALOÏDES DE PEGANUM HARMALA. (MARWAT AND RAHMAN, 2011).	27
FIGURE 20: STRUCTURE DE BASE DES FLAVONOÏDES (BRUNETON, 1999).	27
FIGURE 21: LES FLAVONOÏDES ISOLEES DE PEGANUM HARMALA (SHAREF ET AL., 1997).	28
FIGURE 22: STRUCTURE DES STEROLS PRESENTS DANS PEGANUMHARMALA (MARWAT AND RAHMAN, 2011).	29

FIGURE 23: STRUCTURE DE DERIVE QUINALDINE C ₁₀ H ₉ N (MARWAT AND RAHMAN, 2011).	30
FIGURE 24: STRUCTURE DE QUINOLINE C ₉ H ₇ N (MARWAT AND RAHMAN, 2011).....	30
FIGURE 25: STRUCTURE DES MONOTERPENES.(KIYAMA, 2020).....	32
FIGURE 26: STRUCTURE DES SESQUITERPENES. (KIYAMA, 2020).....	32
FIGURE 27: STRUCTURE DES PHENOLS. (KIYAMA, 2020).....	32
FIGURE 28: STRUCTURE DES DIARYLHEPTANOÏDES. (KIYAMA, 2020).....	32
FIGURE 29: PROPRIETES MEDICINALES DU ZINGIBER OFFICINALE. (KUMAR <i>ET AL.</i> , 2011).....	55
FIGURE 30: MACROSCOPIC ASPECT OF THE LIVER. LM: MEDIAN LOBE; LLG: LEFT LATERAL LOBE; LLDD: DORSAL RIGHT LATERAL LOBE; LLDV: VENTRAL RIGHT LATERAL LOBE; CL: CAUDATE LOBE (LORAND <i>ET AL.</i> , 2000).....	80
FIGURE 31: COUPE DU REIN (BERNARD, 2013).	81
FIGURE 32: EFFETS DU CE SUR LA MORPHOLOGIE HISTOLOGIQUE DU FOIE. A) GROUPE DE CONTROLE. B) GROUPE TRAITE. VLC : VEINE CENTRO LOBULAIRE ; SE : ETROIT SINUSOÏDAL ; H : HEPATOCYTE ; L : LESION TISSULAIRE ; SD : DILATATION SINUSOÏDALE ; SC : CONGESTION SINUSOÏDALE (REZZAGUI <i>ET AL.</i> , 2020).....	87
FIGURE 33: EFFETS DU CE SUR LA MORPHOLOGIE HISTOLOGIQUE DU REIN. A) GROUPE DE CONTROLE. B) GROUPE TRAITE. G : GLOMERULES ; T : TUBULE ; CV : CONGESTION VASCULAIRE ; SI : INFILTRAT INFLAMMATOIRE (REZZAGUI <i>ET AL.</i> , 2020).....	87

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : ETUDE BOTANIQUE DE <i>PEGANUMHERMALA</i> ET DE <i>ZINGIBER OFFICINALE</i>.	
1 1 Définition de la Phytothérapie.....	3
2 Description de l'espèce	3
2.1 <i>Peganumhermala</i>	3
2.2 <i>Zingiber officinale Roscoe</i>).....	5
3 Classification.....	8
3.1 <i>Peganumhermala</i>	8
3.2 <i>Zingiber officinale</i>	Erreur ! Signet non défini.
4 Nomenclature et appellation	9
4.1 <i>Peganumharmla</i>	9
4.2 <i>Zingiber officinale</i>	Erreur ! Signet non défini.
5 Distrubution.....	10
5.1 <i>Peganumharmala</i>	10
CHAPITRE II :CARACTERISTIQUESPHYTOCHIMIQUES ET THERAPEUTIQUE DE <i>PEGANUMHARMALA</i> ET DU <i>ZINGIBER OFFICINALE</i>	
1 Caractéristiques phytochimiques.....	13
1.1 Généralités	13
1.1.1 <i>Peganum harmla</i>	13
1.1.2 <i>Zingiber officinale</i>	13
1.2 Importances des composés primaires et secondaires	15
1.2.1 <i>Métabolites primaires</i>	15
1.2.2 <i>Métabolites secondaires</i>	15
1.3 Caracterisation des métabolites primaires	16
1.3.1 <i>Peganum harmala</i>	16
1.3.2 <i>Zingiber officinale</i>	19
1.4 Métabolites secondaires de nos plantes étudiées	21
1.4.1 <i>Peganumharmla</i>	21
1.4.2 <i>Zingiber officinale</i>	30
2 Effets thérapeutiques des plantes étudiées	33
2.1 Usage traditionnel	33
2.1.1 <i>Peganumharmla</i>	33

2.1.2	<i>Zingiber officinale</i>	Erreur ! Signet non défini.
2.2	Usage pharmaceutique des plantes étudiées	34
2.2.1	<i>Peganumharmala</i>	34
2.2.2	<i>Zingiber officinale</i>	43
2.3	Effet du <i>Peganumharmala</i> et <i>Zingiber officinale</i> sur la fertilité.....	55
2.3.1	<i>Peganumharmala</i>	55
2.3.2	<i>Zingiber officinale</i>	Erreur ! Signet non défini.

CHAPITRE III : ETUDE DE LA TOXICITE DE *PEGANUM HARMALA* ET *ZINGIBER OFFICINALE*

1	Toxicité.....	79
1.1	Généralités	79
1.1.1	Toxicitéaigüe.....	79
1.1.2	Toxicité subaigüe	79
1.1.3	Toxicitéchronique.....	79
1.2	Principauxorganesciblesauxproduitstoxiques	80
1.2.1	Foie.....	80
1.2.2	Hépatotoxicité	80
1.2.3	Lesreins.....	81
1.2.4	Néphrotoxicité.....	81
1.3	Effets toxiques aigus et subaigus de l'extrait algérien de <i>Peganumharmala L.</i>	82
1.3.1	Toxicité aiguë.....	82
1.3.2	Études de toxicité subaiguë.....	Erreur ! Signet non défini.
1.4	Toxicité de <i>Zingiber officinale</i>	87
1.4.1	Mécanisme de toxicité.....	88
1.4.2	Dose-réponse.....	88
1.4.3	Toxicocinetique.....	88
1.4.4	Réponse clinique	89
1.4.5	Test diagnostique	90
1.4.6	Traitement.....	90
1.4.7	Propriétés toxicologiques du gingembre	90
1.4.8	Toxicité aiguë.....	91
1.4.9	Effets indésirables	92

CONCLUSION.....95

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES97

RESUME

INTRODUCTION

Dans le monde l'incapacité à avoir des enfants touche 48,5 à 186 millions de personnes (Boivin *et al.*, 2007 ; Mascarenhas *et al.*, 2012) et le retard de conception touche 10 à 15 % des couples qui tentent de concevoir (Evers., 2002). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'infertilité ou l'hypofertilité comme "l'incapacité à obtenir une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports sexuels fréquents non protégés" " (Zegers-Hochschild *et al.*, 2009).

L'hypofertilité peut être causée par l'homme, la femme ou les deux; l'hypofertilité inexplicquée survient lorsqu'aucune cause ne peut être déterminée. Selon une étude du groupe de travail de l'OMS des années 1980, 20% des cas d'infertilité sont attribués principalement à l'homme, 38% à la femme, 27% aux deux et 15% à pas clairement non plus (Comhaire *et al.*, 1987).

Les traitements de l'infertilité provoquent une grande patience en raison de la longue période de traitement, en particulier pour les femmes, en plus des effets secondaires et du coût élevé. Depuis longtemps, l'homme s'est soigné avec les plantes qu'il avait à sa disposition. A travers les siècles, les traditions humaines ont développé la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales pour améliorer la santé humaine (Iserin, 2001). C'est pour ce la les traitements naturels à base de plantes médicinales peuvent être considérés comme une alternative appropriée pour certains patients.

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 plate-forme 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.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés de faire une étude sur la plante *Peganum harmala* L, appartenant à la famille des *Zygophyllaceae* généralement connu sous le nom de harmel (Boullard, 2001) et le Gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe) une plante tropicale et très adaptée pour pousser également dans les zones subtropicales. C'est deux plants font partie des plantes médicinales couramment utilisées avec de nombreuses propriétés médicinales améliorant la fertilité.

L'objectif de notre travail est la mise en évidence des propriétés phyto-thérapeutiques efficaces des deux plantes *Peganum harmala* L et *Zingiber officinale* liées à la fertilité et la reproduction animale. Par conséquent, les l'étude botanique et les principaux composés chimiques primaires et secondaires sont exposés ainsi que l'étude toxicologique de ces plantes, la toxicité aiguë et subaiguë, les doses toxiques doivent être connues pour leurs utilisations efficaces en traitement.

CHAPITRE I :

ETUDE BOTANIQUE DE

PEGANUM HERMALA ET DE

ZINGIBER OFFICINALE

2 Définition de la Phytothérapie

La phytothérapie fait partie intégrante de la médecine traditionnelle (MT). La MT possède un large éventail de caractéristiques et d'éléments qui lui ont valu la définition de travail de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les médecines traditionnelles sont diverses pratiques, approches, connaissances et croyances en matière de santé qui intègrent des plantes, des animaux et/ou des minéraux.

Médecines à base, thérapies spirituelles, techniques manuelles et exercices qui sont appliqués individuellement ou en combinaison pour maintenir le bien-être, ainsi que pour traiter, diagnostiquer ou prévenir la maladie. Dans les pays développés, la MT a été adaptée en dehors de sa culture indigène à la médecine « complémentaire » ou « alternative » (CAM).

À l'échelle mondiale, les gens ont développé des traditions de guérison indigènes uniques adaptées et définies par leur culture, leurs croyances et leur environnement, qui ont satisfait les besoins de santé de leurs communautés au fil des siècles. L'utilisation de plus en plus répandue de la MT a incité l'OMS à promouvoir l'intégration de la MT et de la CAM dans les systèmes nationaux de soins de santé de certains pays

Les phytomédicaments désignent les herbes, les matières végétales, les préparations à base de plantes et les produits finis à base de plantes qui contiennent des parties de plantes ou d'autres matières végétales comme ingrédients actifs. Les matières végétales comprennent les graines, les baies, les racines, les feuilles, l'écorce ou les fleurs. De nombreux médicaments utilisés en médecine conventionnelle étaient à l'origine dérivés de plantes (Oreagba *et al.*, 2011)

3 Description de l'espèce végétale

3.1 *Peganumhermala*

Peganumharmala est une plante de la famille des *Nitrariaceae* qui pousse dans certaines parties du Moyen-Orient et de l'Asie du Sud, principalement en Inde et au Pakistan. C'est une plante vivace qui peut atteindre une hauteur de 0,8 m. **Les graines** de la plante sont particulièrement importantes car elles sont utilisées dans les cérémonies de diverses civilisations depuis des milliers d'années, si le sol où elle pousse est exceptionnellement sec, **les racines** de la plante peuvent atteindre une profondeur allant jusqu'à 6,1 mètres. Dans l'hémisphère nord, il fleurit entre juin et août. **Les fleurs** blanches ont un diamètre de 2,5 à 3,8 cm, les capsules de graines circulaires mesurent environ 1 à 1,5 cm de diamètre, ont trois chambres et contiennent plus de 50 graines. Les capsules de graines sphériques contiennent

trois chambres et peuvent contenir plus de 50 graines (Mirajand Kiani., 2016 ; Sha'bani and Miraj., 2015).

La douleur et les inflammations cutanées, y compris les tumeurs malignes de la peau, ont été traitées avec *Peganumharmala* (Khlifi *et al.*, 2013 ; Lamchouri *et al.*, 1998).

Peganumharmala est traditionnellement utilisé comme emménagogue et abortif. La "racinesert à éliminer les poux", et lorsque les graines sont brûlées, elles tuent les insectes et empêchent le coléoptère *Tribolium castaneum* de se reproduire. Il est également utilisé pour traiter les vers parasites comme vermifuge. Besoins signalés (Mirajand Kiani., 2016 ; Sha'bani and Miraj., 2015).

Un vermifuge (pour expulser les vers parasites). Apparemment, **Les graines en poudre** étaient utilisées pour soigner les ténias et les fièvres récurrentes (peut-être le paludisme) par les anciens Grecs. En Asie occidentale, un colorant cramoisi appelé "rouge de Turquie" est fabriqué à partir des graines (mais plus souvent à partir de garance). Des teintures de laine sont également fabriquées avec une couleur jaune lumineuse est produite une fois les graines extraites avec de l'eau. Un colorant rouge peut être fabriqué en les extrayant avec l'alcool. Les encres, les taches et les tatouages peuvent être fabriqués à partir des tiges, des racines et des graines. (Miraj and Kiani., 2016 ; Sha'bani and Miraj., 2015).

L'harmine, une substance présente dans *Peganumharmala*, devient fluorescente lorsqu'elle est exposée à la lumière UV. *Peganumharmala* présente une action antibactérienne et antiprotozoaire (Miraj., 2016 ; Al-Shamma *et al.*, 1981), y compris une activité antibactérienne contre les micro-organismes résistants aux médicaments. Il a été démontré que la vasicine (péganine), un produit chimique découvert dans *P. harmala*, détruit *Leishmania donovani*, un parasite protozoaire qui peut causer une leishmaniose viscérale potentiellement mortelle.

Un autre alcaloïde découvert dans *P. harmala*, l'harmine, s'est révélé efficace pour tuer les parasites intracellulaires sous forme vésiculaire (Miraj and Kiani., 2016).

L'extrait de *Peganumharmala* s'est avéré être une thérapie efficace chez les moutons infectés par le protozoaire *Theileria hirci* dans une recherche limitée. Un bazar au Kazakhstan vendant du *Peganumharmala*. Les extraits de graines sont également efficaces in vitro et in vivo contre une variété de lignées cellulaires tumorales. Les propriétés anticancéreuses des alcaloïdes bêta-carbolines présents dans les plantes médicinales telles que *Peganumharmala* et *Eurycoma longifolia* ont récemment suscité l'intérêt. Les dérivés de la bêta-carboline

bloquent les topoisomérases de l'ADN et interfèrent avec la synthèse de l'ADN, selon d'autres recherches mécanistes. " Des activités antioxydantes et antimutagènes sont trouvées dans *Peganumharmala*. En termes de HL60 et K562leukemiacellines (Miraj., 2016 ; Baghbahadorani et Miraj., 2016), la plante et l'extrait d'harmine sont cytotoxiques.

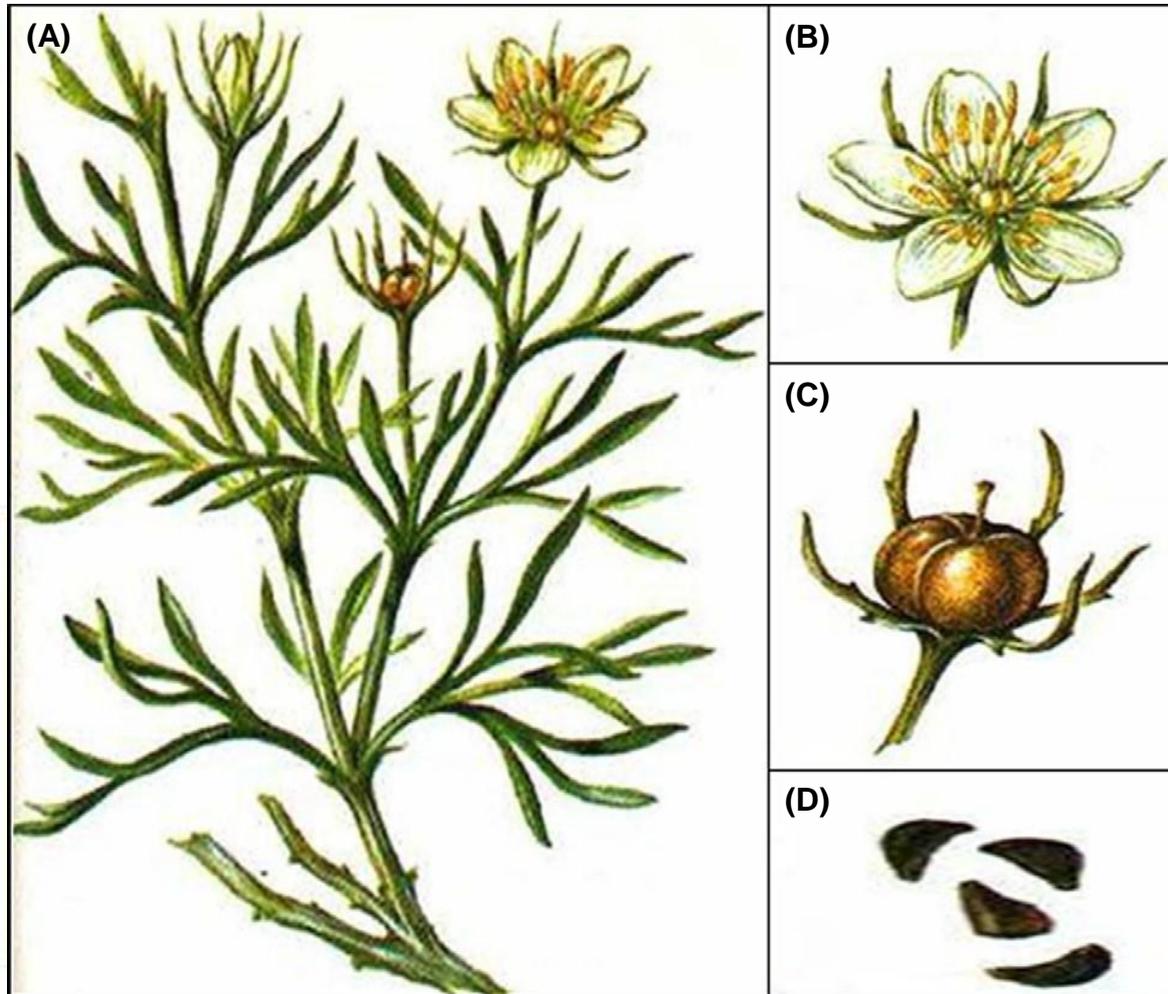


Figure 1: (A) Harmala (*Peganumharmala*) plante portant des fleurs et des fruits; (B) fleur ; (C) fruits ; (D) graines. (Marwat and Rehman., 2011).

3.2 *Zingiber officinale* Roscoe (Gingembre)

Les plants de Gingembre peuvent atteindre environ 1 m de haut. Les pousses dressées sortent du rhizome à la base de la plante. Les rhizomes sont aromatiques, à lobes épais, noueux et charnus, couverts de cicatrices annulaires (Figure 2). Le rhizome pousse sous terre et il apparaît de couleur jaune pâle. Les feuilles sont vertes, longues et larges de 2 à 3 cm avec des bases gainantes, le limbe se rétrécissant progressivement en pointe. Les épis floraux poussent directement à partir des rhizomes et mesurent environ 30 cm de long et commencent à sécher lorsque la plante mûrit (Kumar *et al.*, 2011).



Figure 3: Rhizome de Gingembre (*Zingibar officinale*) (Marwat *et al.*, 2015).

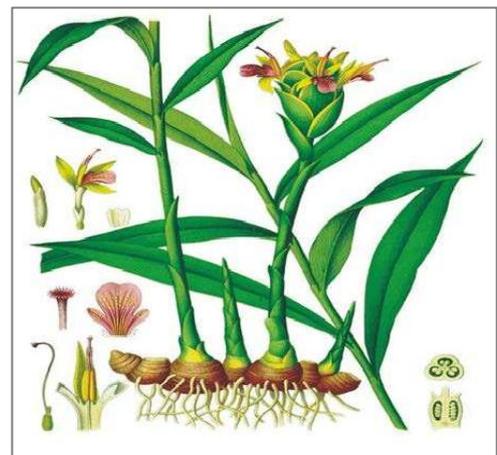


Figure 2: Diverses parties de la plante de gingembre (*Zingibar officinale*) (Kumar *et al.*, 2011).

Le gingembre varie en hauteur de 10 cm à 8 m. Certaines espèces sont presque prostrées près du sol. Les gingembres ont **un rhizome** aromatique souterrain ou aérien, et chacun peut produire une pousse feuillue. Les inflorescences sont terminales soit sur la pousse feuillée, soit sur la pousse sans feuille. Les fleurs de gingembre sont fragiles et ont une courte durée de vie en vase. Dans la plupart des genres, ils émergent de la base à l'apex de l'inflorescence (Larsenet *al.*, 1999).

La majorité des gingembres utilisés dans le commerce appartiennent aux genres *Alpinia*, *Amomum*, *Curcuma* et *Zingiber*. Chez certaines espèces (*Zingiber officinale*, *Curcuma domestica* et *Alpinia galanga*), les rhizomes sont utilisés comme condiment dans les aliments et à des fins médicinales. Ces dernières années, de plus en plus de genres de gingembre ont été exploités pour leur valeur médicinale et leur utilisation comme ornements et fleurs

coupées. Le gingembre est largement utilisé dans la production de boissons telles que la bière au gingembre, le soda au gingembre et le vin au *Gingembre* (Vasala *et al.*, 2001).

C'est une plante importante avec plusieurs valeurs médicinales et nutritionnelles, le gingembre est disponible sous trois formes, à savoir le *Gingembre* racine frais, le gingembre conservé et le gingembre séché. (Shahrajabian *et al.*, 2019).

Le gingembre et ses composés généraux tels que Fe, Mg, Ca, la vitamine C, les flavonoïdes, les composés phénoliques (gingerdiol, gingérol, gimbredione et shogaols), les sesquiterpènes, les paradols sont depuis longtemps utilisés comme phytothérapie pour traiter divers symptômes, notamment les vomissements, la douleur, symptômes du rhume et il a été démontré qu'il a des activités anti-inflammatoires, anti-apoptotiques, anti-tumorales, antipyrétiques, antiplaquettaires, anti-tumorigènes, antihyperglycémiques, antioxydantes, antidiabétiques, anticoagulantes et analgésiques, cardiotoniques, cytotoxiques. Il a été largement utilisé pour l'arthrite, les crampes, les entorses, les maux de gorge, les rhumatismes, les douleurs musculaires, les douleurs, les vomissements, la constipation, l'indigestion, l'hypertension, la démence, la fièvre et les maladies infectieuses. (Shahrajabian *et al.*, 2019).

Les activités pharmacologiques du *Gingembre* ont été principalement attribuées à ses phytoconstitués actifs 6-gingerol, 6-shogaol, zingerone ainsi qu'à d'autres composés phénoliques et flavonoïdes. (Shahrajabian *et al.*, 2019).

Le gingembre et le shogaol en particulier, sont connus pour avoir des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. (Shahrajabian *et al.*, 2019).

Zingiber officinale est un membre de la famille des plantes *Zingiberaceae*, originaire d'Asie de l'Est et du Sud, composée de 49 genres et 1300 espèces, dont 80 à 90 sont *Zingiber*. Son nom générique *Zingiber* est dérivé du grec *zingiberis*, qui vient du nom sanskrit de l'épice, *singabera*; le nom latin du *Zingiber*, signifie en forme de corne et fait référence aux racines, qui ressemblent à des bois de cerf, la plante est connue sous le nom de *Sringavera* en sanskrit (Vasala 2004).

C'est une plante qui est utilisée dans la médecine populaire d'Asie du Sud-Est et dans les traditions gréco-romaines, Brésil, Australie, Afrique, Chine, Inde, Bangladesh, Taïwan, Mexique, Japon, Jamaïque, Inde, Moyen-Orient et certaines parties de les États-Unis cultivent

également les rhizomes à des fins médicinales (Langner *et al.* 1998 ; Blumenthal *et al.* 2000 ; Sekiwa *et al.* 2000 ; Yadav *et al.* 2016).

Le *Zingiber officinale* a également été l'une des premières épices orientales à être cultivée par les Européens, il a été introduit dans le nord de l'Europe par les Romains qui l'ont obtenu des commerçants arabes et était l'une des épices les plus populaires au Moyen Âge (Kala *et al.* 2016 ; Alakali *et al.* 2009).

A également mentionné que le *Gingembre* était l'un des premiers Espèce connue en Europe au IXe siècle, au XIIIe siècle, elle fut introduite en Afrique de l'Est par les Arabes. En Afrique de l'Ouest et dans d'autres parties des tropiques, il a été introduit par les Portugais au XVIe siècle (Kochhar, 1981).

L'épice était connue en Allemagne et en France au IXe siècle et en Angleterre au Xe siècle pour ses vertus médicinales (Yadav *et al.* 2016 ; Elzebroek and le vent 2008).

Le Gingembre était utilisé pour traiter de nombreuses affections, notamment les maux d'estomac, la diarrhée, les nausées, le choléra, les hémorragies, les rhumatismes et les maux de dents. (Afzal *et al.* 2001).

4 Classification botanique

4.1 *Peganumharmala*

Bien qu'il appartienne à la famille des *Zygophyllaceae*, mais la position taxonomique de *Peganumharmala* L est encore discutable et on a proposé une famille séparée *Nitrariaceae* pour ce genre (Shehan and chasse, 1996).

Embranchement : *Spermatophytes* (Ozenda, 1991).

Sous embranchement : *Angiospermes* (Ozenda, 1991).

Classe : *Dicotylédones* (Ozenda, 1991).

Sous classe : *Rosidae* (Ozenda, 1991).

Ordre : *Sapindales* (Ozenda, 1991).

Famille : *Zygophyllaceae* (Ozenda, 1991).

Genre : *Peganum* (Ozenda, 1991).

Espèce : *Peganumharmala* L (Ozenda, 1991).

4.2 *Zingiber officinale*

Règne : Plantae-Plantes

Sous-groupe: Tracheobionta-Plantes vasculaires.(Shahrajabianet al, 2019).

Classe : Liliopsida-Monocotyledons (Shahrajabianet al, 2019).

Sous classe : *Zingiberidae* (Shahrajabianet al, 2019).

Ordre : *Zingiberales* (Shahrajabianet al, 2019).

Famille : Zingiberaceae (Shahrajabianet al, 2019).

Genre : *Zingiber P. Mill – Gingembre* (Shahrajabianet al, 2019).

Espèce : *Zingiber officinale Roscoe Gingembre du jardin*(Shahrajabianet al, 2019).

5 Nomenclature et appellation

5.1 *Peganumharmala*

Tableau 1 : Nomenclature et appellation du *Peganumharmala*.(Lamchourietal., 2000).

Nom latin	<i>Peganumharmala</i>
Nomcommun	Ruesauvage;Rueverte;Pégane (Lamchourietal., 2000).
	PéganeetRuesauvage(en France)(AsgarpanahetRamezanloo,2012).
	HarmelSahari (enAlgérie).
	Bendertiffin (enMaroc), (Achour etal., 2012).
	Bizrelharmel (enEgypte), (Arab, 2000).

5.1 *Zingiber officinale*

Tableau 2 : Nomenclature et appellation du gingembre. (Kumar et al., 2011).

Nom latin	<i>Zingiber officinale Roscoe.</i>
Nom commun	Ginger : anglais
	Sheng jiang : chinois
	Aduwa, sutho : népalais
	Gember : Néerlandais
	Gemeiner ingber/ingwer : allemand
	Gengibre/jengibre : Espagnol
	Gingembre : Français
	Shokyo : japonais
	Saenggang : coréen

6 Distrubution

6.1 *Peganumharmala*

Peganum est un genre de cinq à six espèces réparties dans l'ancien monde de la Méditerranée à la Mongolie et dans le nouveau monde du Texas au Mexique (Decraene *et al.*, 1996). Bien qu'il appartienne à la famille des *Zygophyllaceae*, sa position taxonomique est néanmoins discutable et une famille distincte *Nitrariaceae* a été proposée pour ce genre (Shehanet Chase, 1996). *Peganum* constitue cinq à six espèces distribuées dans l'ancien monde de la Méditerranée à Mongolie et dans le Nouveau Monde du Texas au Mexique (Tableau 1).

Tableau 3: distribution géographique de *Peganumharmala*. (Hooker, 1875).

Espèces	Continent	Pays
<i>Peganumharmala</i>	Asie	Chine, Inde, Afghanistan, Kazakhstan, Kirghizistan, Mongolie, Pakistan, Tadjikistan, Turkménistan, Ouzbékistan, W. Asie, Iran, Irak, Syrie, Turquie, Jordanie, Palestine, Grèce, Arabie
	L'Europe	Russie, Europe du Sud
	Amérique du Nord	États-Unis, nord du Mexique
	Afrique	Afrique du Nord
	Australie	Australie
<i>Peganummultisectum</i>	Asie	Chine
<i>Peganumnigellestrum</i>	Asie	Chine, Mongolie
	L'Europe	Russie
<i>Peganummexicanum</i>	Amérique du Nord	Etats-Unis

Peganumharmala L. ($2n = 24$) est une plante herbacée vivace se développant en Afrique, au Moyen-Orient, en Inde, au Pakistan, au SudAmérique, Maxico et pas mal de nations différentes (Kartal *et al.*, 2003).

Peganumharmala est originaire des régions arides et semi-arides, régions des déserts d'Afrique du Nord et d'Asie qui se sont propagées dans certaines parties du sud-ouest des États-Unis et nord du Mexique (Abbott *et al.*, 2007). C'est une plante tolérante à la sécheresse dans les régions arides de l'Asie centrale, de l'Afrique du Nord et Moyen-Orient et a été introduit en Amérique et en Australie (Mahmoudian *et al.*, 2002).

D'après Frison *et al.* (2008), *Peganumharmala* est originaire du voisinage méditerranéen jap et largement réparti au Moyen-Orient, en Inde, Mongolie et Chine. L'espèce couvre une vaste zone d'un complexe notable de régions arides paléoarctiques, allant du Maroc, Espagne, et vers l'est dans toute la région méditerranéenne, le Moyen-Orient, l'Asie centrale du désert de Gobi dans le République populaire de Mongolie et nord de la Chine (Porter, 1974).

Peganumharmala peut pousser dans les zones recevant peu que 100 mm de précipitations annuelles (Mahmoud *et al.*, 1983; Walter and Box, 1983) et est considéré comme la sécheresse tolérant (Levitt, 1980). L'espèce pousse avec un gradient altitudinal de 1590 à 3400 m d'altitude indiquant que les espèces peuvent tolérer une grande variété de conditions environnementales. En Inde, il est généralement situé dans les régions les plus sèches du Jammuet Cachemire, Punjab, Haryana, Rajasthan, Utter Pradesh et Delhi (Hajra, 1977).

La plante est reconnue comme "Espand" dans l'Iran, « Harmel » en Afrique du Nord et « African Rue », « Maxican Rue » ou « Turkish Rue » aux États-Unis (Mahmoudian *et al.*, 2002) et « Izband » au Cachemire.

En Algérie, *Peganumharmala* L est commune aux hauts plateaux, au Sahara septentrional et méridional, et aux montagnes du Sahara central. Il est réputé pour les terrains sableux, dans les lits d'oued et à l'intérieur des agglomérations (Ozenda, 1991).

5. 2. *Zingiber officinale*

Z. officinale est une plante tropicale et très adaptée pour pousser également dans les zones subtropicales. *Z. officinale* pousse bien dans des conditions chaudes et humides du niveau de la mer jusqu'à 1500 m au-dessus du MSL. La plante est cultivée en Chine, au Népal, aux États-Unis, en Inde, au Bangladesh, à Taïwan, en Jamaïque, au Nigeria et dans d'autres parties

du monde. L'Inde est le plus gros producteur de *Z. officinale* au monde. En Inde, il a été cultivé dans presque tous les états. Certains rapports suggèrent que les conditions climatiques de l'Orissa, du Bengale occidental, des États du nord-est et du Kerala conviennent mieux à la croissance de *Z. officinale* en Inde. *Z. officinale* est connue sous différents noms dans différentes parties du monde (Kumar *et al.*, 2011).

CHAPITRE II :

**CARACTERISTIQUES
PHYTOCHIMIQUES ET
THERAPEUTIQUE DE *PEGANUM
HARMALAET DE ZINGIBER
OFFICINALE***

1 Caractéristiques phytochimiques

1.1 Généralités

1.1.1 *Peganum harmala*

Peganumharmala L. est connue sous le nom de rue syrienne, rue sauvage et *Harmal*. Les extraits de *P. harmala* sont considérés comme importants pour le développement de médicaments, car ils auraient de nombreuses activités pharmacologiques au Moyen-Orient, en particulier en Iran et en Égypte. Pendant longtemps, a été utilisé dans les médecines traditionnelles pour soulager la douleur et comme agent antiseptique. *P. harmala* a également des activités antibactériennes, antifongiques, antivirales, antioxydantes, antidiabétiques, antitumorales, antileishmaniales, insecticides et cytotoxiques et des effets hépatoprotecteurs et antinociceptifs. L'harmaline, l'harmine, l'harmalol, l'harman, les dérivés de la quinazoline, la vasicine, la vasicinone, les anthroquinons et les huiles fixes sont signalés à partir des graines et des racines de cette plante. Cette plante est utilisée comme médicament en Turquie, en Syrie, en Iran, au Pakistan, en Inde, en Égypte et en Espagne. (Mahmoudian *etal.*,2002).

1.1.2 *Zingiber officinale Roscoe* (Gingembre)

La plante de gingembre a une tige souterraine, ou un rhizome, qui peut être utilisé pour la multiplication végétative et le stockage des matières alimentaires (Ravindranet *al.*, 2005). Les rhizomes de gingembre contiennent deux types de matériaux, des composés volatils constituant l'huile essentielle et des composés non volatils, dont l'oléorésine (une source de piquant), et d'autres composés organiques et inorganiques habituels présents dans les aliments (Vernin and Parkanyi. 2005), de nombreuses technologies ont été appliquées pour extraire, traiter, isoler et analyser les constituants du gingembre afin de comprendre leurs effets et activités bénéfiques et de développer des produits à base de gingembre basés sur ces effets/activités.

Les activités biologiques des constituants du gingembre et la base moléculaire de leurs activités sont discutées pour comprendre leurs effets physiologiques et pharmacologiques. Bien que les activités biologiques des constituants du gingembre et leurs effets physiologiques et pharmacologiques aient été largement examinées, des études épidémiologiques ont révélé que les effets ne sont pas clairement observés en partie à cause de la nature des mélanges de produits chimiques, tels que la concentration plus faible de produits chimiques efficaces et la

coexistence de produits chimiques inhibiteurs. Par conséquent, il est important de clarifier le mécanisme moléculaire sous-jacent aux effets des constituants du gingembre, en particulier au niveau de la signalisation cellulaire. Basé sur la composition des constituants du gingembre, les études se concentrent d'abord sur les voies impliquées dans les activités biologiques et la signalisation cellulaire induites par les principaux constituants du gingembre et décrit plus en détail la signalisation des œstrogènes, l'une des principales voies de signalisation cellulaire, associé à de nombreux avantages et risques pour la santé, car un certain nombre de constituants du gingembre sont connus pour présenter une activité ostrogénique. (Kiyama, 2020).

La composition des constituants du gingembre peut différer selon les méthodes d'extraction. Bien que des protocoles de distillation, tels que l'hydrodistillation et la distillation à la vapeur, aient été utilisés pour obtenir des composés volatils, l'extraction avec des solvants, tels que l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'éther éthylique, l'hexane ou le pentafluoropropane/heptafluoropropane, a été utilisée pour les composés non volatils (Vernin and Parkanyi. 2005). D'autres méthodes, telles que la méthode de microextraction en phase solide et la méthode d'extraction au CO₂, ont été utilisées pour séparer les composants aromatiques et huileux (Vernin and Parkanyi. 2005).

Le rhizome de gingembre contient de nombreux produits chimiques, 3% à 6% d'huile grasse, 9% protéines, 60 % à 70 % de glucides, 3 % à 8 % de fibres brutes, ~ 8 % de cendres, 9 % à 12 % d'eau et 2 % à 3 % d'huile volatile (Kiyama, 2020). A noter que des variations de composition peuvent être observées, en fonction des conditions de stockage et de transformation (cuisson, séchage et étuvage) et d'autres conditions telles que la culture et la récolte de la plante (Baliga *et al.*, 2011). L'huile volatile se compose de sesquiterpènes, tels que le zingiberène (36 % p/p), le curcumène (18 %) et le farnésène (10 %), et de monoterpènes, tels que le cinéole (1,3 %), le linalol (1,3 %), le bornéol (2,2 %). %, géraniol (citral a, 1,4 %) et néral (citral b, 0,8 %) (Kiyama, 2020). Les composants non volatils comprennent les principaux constituants biologiquement actifs tels que les gingérols, les shogaols, les paradols et la zingéronne (Kiyama, 2020). De nombreux effets biologiques, y compris des effets physiologiques et pharmacologiques, associés à ces constituants du gingembre ont été signalés. Par exemple, les constituants phénoliques du gingembre suppriment la carcinogenèse à différents stades : dommages à l'ADN et altérations génétiques au stade initial, altérations de la signalisation et de la transcription au stade cellulaire

prénéoplasique et régulations du cycle cellulaire/apoptose au stade néoplasie (Kundu *et al.*, 2009).

Les constituants du gingembre sont très variables selon les méthodes analytiques sensibles (Kubra and Rao, 2012). Par exemple, l'extrait de chlorure de méthylène de gingembre sec traité commercialement a été séparé par chromatographie sur gel de silice et chromatographie liquide à haute pression (HPLC), dans laquelle un total de 115 composés ont été identifiés par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (GC-MS)(Jolad *et al.*, 2005). Au total, 31 composés apparentés au gingérol, tels que les gingérols, les méthylgingérols, les acétates de gingérol, les shogaols, les paradols, les gingembrediols, les mono- et les diacétylgingerdiols et les déhydrogingerdiones (Jiang *et al.*, 2005), et un total de 26 diarylheptanoïdes, qui sont l'un des constituants bioactifs les plus importants du gingembre pouvant être différenciés en cinq groupes structurellement distincts (Jiang *et al.*, 2007), ont été identifiés par LC/électrospray ionisation tandem MS dans extraits bruts méthanoliques de rhizomes de gingembre frais. D'autres technologies ont également été utilisées dans la séparation, la purification et l'analyse structurale des constituants du gingembre, telles que la chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC), la HPLC-MS et la HPLC-résonance magnétique nucléaire (HPLC-NMR) (Jolad *et al.*, 2005).

1.2 Définition des métabolites

1.2.1 Métabolites primaires

Les métabolites qui se trouvent chez tous les êtres vivants (aussi bien animaux et que végétaux) sont les métabolites primaires. Le métabolisme primaire englobe les molécules suivantes : glucides, lipides, protéines, acides nucléiques.(NG *et al.*, 2016).

1.2.2 Métabolites secondaires

Le métabolisme secondaire implique les voies métaboliques primaires spécifiques à certains organismes végétaux. Les composés du métabolisme secondaire sont des composés à distribution restreinte, ils sont en permanence fabriqués et peuvent être dégradés.

Les principaux produits des métabolites secondaires(NG *et al.*, 2016) sont :

- Les composés azotés (alcaloïdes, amines, aminoacides non protéiques, glucosides cyanogéniques, glucosinolates).
- Les terpénoïdes (monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, saponines, caroténoïdes).

- Composés phénoliques (phénols simples, flavonoïdes, proanthocyanidines, quinones).

1.3 Métabolites primaires de *Peganum harmala* et de *Zingiber officinale Roscoe*

1.3.1 *Peganumharmala*

Les composés pharmacologiquement actifs de l'harmala sont plusieurs alcaloïdes, que l'on trouve surtout dans les graines et les racines. Les alcaloïdes présents dans les graines comprennent les b-carbolines, telles que comme harmine, harmaline, harmalol, harman (Mahmoudian *et al.*, 2002), harmalidine, ruine, et tétrahydroharmine (Khan, 1990), et les dérivés de la quinazoline vasicine (péganine) et vasicinone. La teneur en alcaloïdes des graines non mûres est inférieure à celle des graines mûres (Mahmoudian *et al.*, 2002). En plus de ce qui précède, certains autres alcaloïdes importants, les composants stéroïdiens, les acides gras, les acides aminés et les glucides des graines d'harmala ont signalé (tableau). Les graines contiennent également des protéines, des lipides et des éléments minéraux (Khan, 1990).

1.3.1.1 Constituants chimiques des graines d'Harmala

1.3.1.1.1 Les glucides

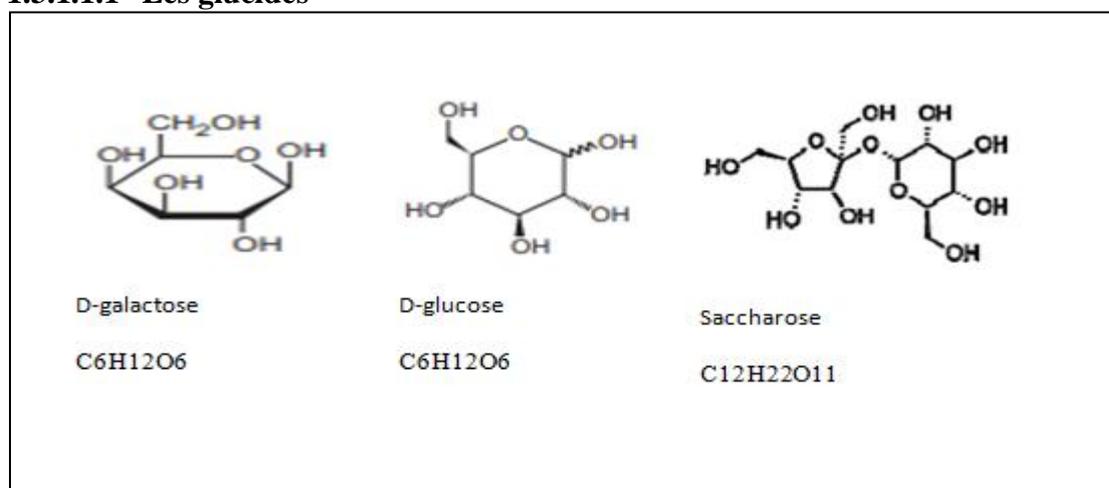


Figure 4: les glucides du *Peganumharmala*. (Marwat and Rahman, 2011).

1.3.1.1.2 Les acides aminés

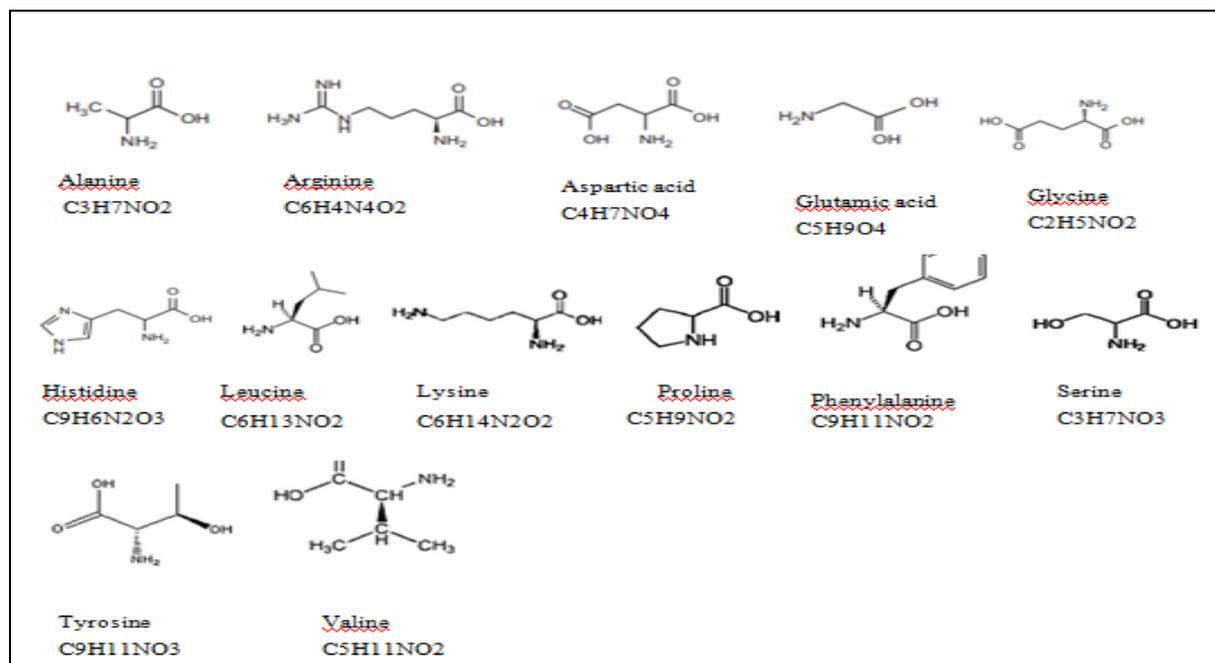


Figure 5: les acides aminés du Peganumharmala. (Marwat and Rahman., 2011).

1.3.1.1.3 Les acides gras de Peganumharmala (saturés, insaturés, non gras)

Dans cette étude, le profil en acides gras de harmal (*P. harmala*) végétaux (acides gras saturés et insaturés et acides non gras composés) a été détecté par analyse GC et l'ion moléculaire (m/z) et l'identification de ces composés ont été déterminé par spectroscopie de masse (MS). La composition en acides gras saturés de la plante *harmal* était les acides pentadécanoïque, tétradécanoïque, tridécanoïque, hexadécanoïque, heptadécanoïque et octadécanoïque.

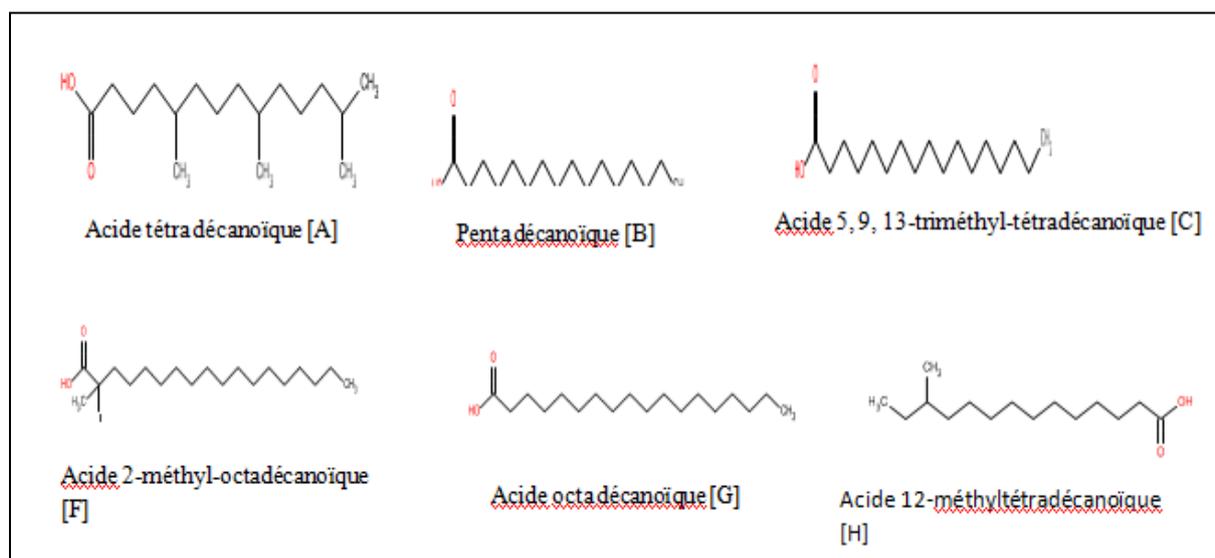


Figure 6: Acides gras saturés du Peganumharmala (Moussa and Almaghrabi., 2016).

La plante *harmal* contient quatre acides gras insaturés appelé acide (E)-9-dodécénoïque, (Z)-9-hexadécénoïque, (Z,Z)-9,12-oc tadécadiénoïque et (Z,Z,Z)-9,12,15-octadécatriénoïque

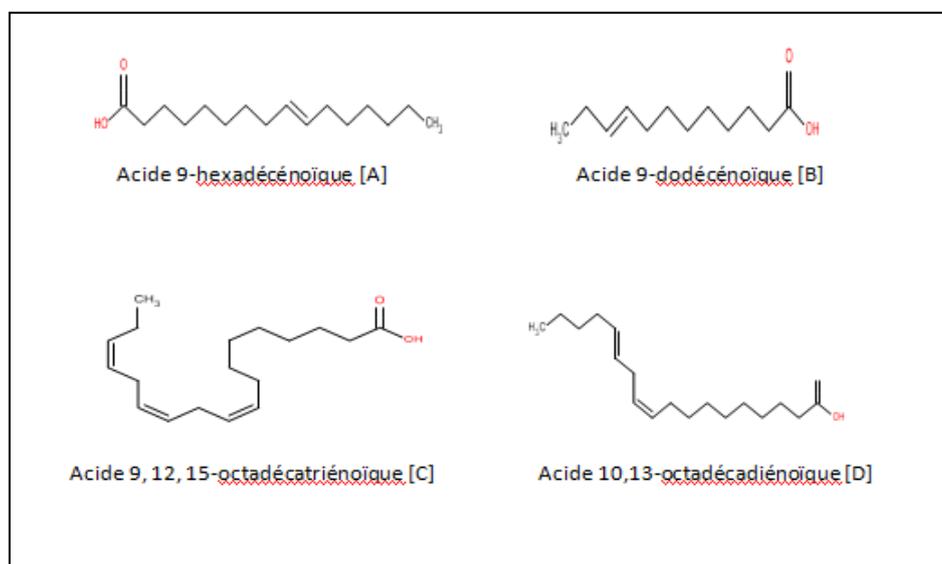


Figure 7: Acides gras insaturés du *Peganumharmala* (Moussa and Almaghrabi., 2016).

Il existe huit composés d'acides non gras 1-octadécène, 6,10,14-triméthyl-2-pentadécane, (E)-15-heptadécénal, oxa cyclohexadécane-2 one, 1,2,2,6,8-pentaméthyl-7-oxabicyclo [4.3.1]déc-8-ène-10-one, hexadécane-1,2-diol, n-hénéicosane et l'eicosan-3-ol (Moussa and Almaghrabi., 2016).

Tableau 4: Composition des composés d'acides non gras de *Peganumharmala* détectés par GC/MS (Moussa and Almaghrabi., 2016).

ACIDES NON GRAS	1-Octadecene
	6,10,14-Trimethyl-2-Pentadecanone
	(E)-15-Heptadecenal
	Oxacyclohexadecan-2-one
	1,2,2,6,8-Pentamethyl-7-oxabicyclo[4.3.1]dec-8-en-10-one
	Hexadecane-1,2-diol
	<i>n</i> -Heneicosane
	Eicosan-3-ol

1.3.2 Gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*)

1.3.2.1 Acides aminés du gingembre

Tableau 5: les acides aminés du gingembre (NG *et al.*, 2016).

Type de métabolite	Nom du métabolite
Acides aminé	Glycine (Gly)
	Homoserine
	Glutamine (Gln)
	Histidine (His)
	S-adenosyl methionine
	Spermine
	Arginine (Arg)
	Alanine (Ala)
	Asparagine (Asn)
	Aspartic acid (Asp)
	Acide glutamique (Glu)
	Sérine
	Proline (Pro)
	Phénylalanine (Phe)
	Valine (Val)
	Tyrosine (Tyr)
	Tryptophane (Trp)
Hydroxyproline	
Lysine (Lys)	
Méthionine (Met)	

1.3.2.2 Phosphate de pentose du gingembre

Tableau 6: les Phosphate de pentose du gingembre (NG *et al.*, 2016).

Type de métabolite	Nom du métabolite
Phosphate de pentose	Acide gluconique
	Érythrose-4-phosphate
	Xylulose-5-phosphate
	Ribulose-5-phosphate
	Acide 6-phosphogluconique

1.3.2.3 Polyamines du gingembre.

Tableau 7: Polyamines du gingembre (NG *et al.*, 2016).

Type de métabolite	Nom du métabolite
Polyamines	Putrésine
	Citrulline
	Ornithine (Orn)

1.3.2.4 Purine et pyrimidine

Tableau 8: Purine et pyrimidine du gingembre (NG *et al.*, 2016).

Type de métabolite	Nom du métabolite
Purine et pyrimidine	Guanine
	Uracile
	Thymine
	Hypoxanthine
	Ribose-5-phosphate

1.3.2.5 Shikimate

Tableau 9: Shikimate qui se trouve en gingembre (NG *et al.*, 2016).

Type de métabolite	Nom du métabolite
Shikimate	Acide shikimique
	Shikimate-3-phosphate

1.3.2.6 Produit de Cycle TCA

Tableaux 9 : Produit de Cycle TCA (NG *et al.*, 2016).

Type de métabolite	Nom du métabolite
Produit de Cycle TCA	acide malique
	Acide 2-oxoisovalérique
	Acide cis-aconitique
	Acide citrique

1.4 Métabolites secondaires de *Peganum harmala* et du Gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*)

1.4.1 Peganumharmla

1.4.1.1 Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un type de composé organique alcalin présent dans la nature, principalement dans les plantes, les animaux, les champignons, les bactéries et d'autres organismes (Qiu Sh *et al.*, 2014). La plupart d'entre eux ont des structures cycliques complexes qui contiennent de l'azote en tant qu'hétéroatome dans la molécule (Olejnikova *et al.*, 2017). Jusqu'à présent, plus de 10 000 alcaloïdes ont été isolés du règne naturel, principalement trouvés dans les plantes supérieures, en particulier dans les plantes dicotylédones (Yanget *al.*, 2009), mais il existe également des alcaloïdes dans les plantes inférieures (Qiu Sh *et al.*, 2014 ; dang *et al.*, 2012). Les alcaloïdes jouent un rôle vital dans les organismes vivants et sont considérés comme offrant une protection aux plantes (wei *et al.*, 2016). Néanmoins, la caractéristique la plus attrayante et la plus remarquable des alcaloïdes peut être attribuée à leurs activités biologiques et pharmacologiques importantes. En médecine traditionnelle chinoise, les alcaloïdes sont souvent l'un des ingrédients les plus importants en raison de leurs activités uniques (Qiu Sh *et al.*, 2014).

1.4.1.1.1 Harmaline

C₁₃H₁₅ON₂ - Isolé pour la première fois par (Göbel., 1885) à partir des graines et des racines de *P. harmala*, c'est l'alcaloïde majeur de cette plante. Il cristallise en prismes incolores ou jaune pâle et est optiquement inactif. 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 en aiguilles jaunes, est modérément soluble dans l'eau et l'alcool.

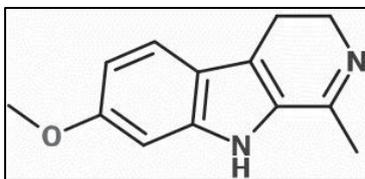


Figure 8: Structure de harmaline (El Gendy *et al.*, 2013).

1.4.1.1.2 Harmalol

C₁₂H₁₂ON₂ - Qui se produit dans *P. harmala* cristallise à partir de l'eau sous forme de trihydrate. Il est facilement soluble dans l'eau chaude, l'acétone ou le chloroforme, mais peu

soluble dans le benzène. L'alcaloïde est instable lorsqu'il est exposé à l'air. Son éther méthylique est l'harmaline (Glasby., 1978).

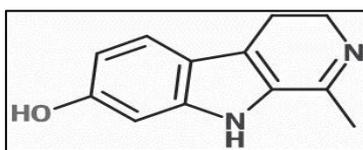


Figure 9: Structure chimique de harmalol et harmol (El Gendy *et al.*, 2013).

1.4.1.1.3 Harmine (banisterine)

$C_{13}H_{12}ON_2$ - Il est présent dans *P. harmala* et chez certaines espèces de *Banisteia*, à savoir, *B. caapi*, Spruce., *B. lutea* and *B. couleur métallisée*. 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 bleu foncé. Pharmacologiquement, l'harmine ressemble à l'harmaline dans ses actions mais est moins toxique. Le chlorhydrate s'est avéré très actif contre *Mycobacterium tuberculosis* (Glasby., 1978).

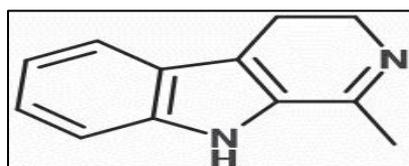


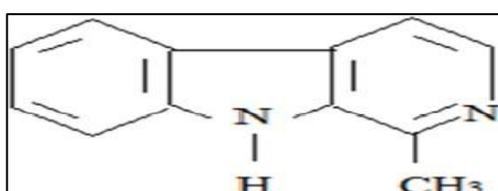
Figure 10: Structure chimique de harmine (Asgarpanah and Ramezanloo, 2012).

1.4.1.1.4

1.4.1.1.5 Harman

$C_{12}H_{10}N_2$ - Cet alcaloïde apparenté à la β -carboline, qui est d'abord isolé de l'écorce d'*Arariba rubra*, indigène au Brésil ; cependant son existence dans *P. l'harmala* n'est pas signalé. 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 l'eau chaude. Il se dissout dans les acides minéraux et présente une fluorescence bleu-violet (Glasby., 1978).

Figure 11: Structure chimique de harman (Nenaah, 2010).



1.4.1.1.6 Vasicine (péganine)

C₁₃H₁₅ON₂ - Cet alcaloïde quinazoline a d'abord été isolé 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 des feuilles fraîches d'*A. vasica* et des fleurs et des tiges de *P. harmala* ait été signalé. Les sels sont facilement obtenus sous forme de cristaux. Le médicament brut d'*A. vasica* est utilisé en Inde comme remède contre l'asthme et l'alcaloïde pur agit comme un bronchodilatateur (Glasby., 1978).

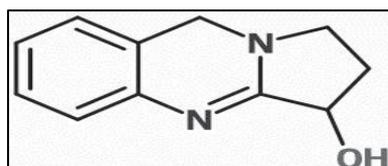


Figure 12: Structure chimique de Vasicine (Moloudizargari *et al.*, 2013).

1.4.1.1.7 Vasicinone

C₁₁H₁₀O₂N₂ - Un autre alcaloïde présent dans *Adhatoda vasica* Nees et *P. harmala*. La base forme des cristaux incolores à partir d'alcool à 95 %. Il a $[\alpha]_D^{22} -100^\circ$ (c = 0,5 dans CHCl₃) et le spectre UV a des maxima d'absorption à 227, 272, 302 et 315 nm. L'alcaloïde donne des sels cristallins avec des acides minéraux. C'est un bronchodilatateur actif (Glasby., 1978).

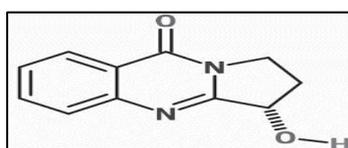


Figure 13: Structure chimique de Vasicinone (Moloudizargari *et al.*, 2013).

1.4.1.1.8 Lesbêta-carbolines(β-carbolines)

L'harmaline, l'harminine, l'harmalol, l'harmol et le tétrahydroharminine sont identifiés et quantifiés comme étant les principaux alcaloïdes bêta-carbolines de *Peganum harmala*. Les graines et les racines contiennent un taux plus élevé des alcaloïdes avec un taux faible dans les tiges et les feuilles, et sont absents dans les fleurs. L'harminine et l'harmaline s'accumulent dans les graines sèches à 4,3 et 5,6%, respectivement, d'harmalol à 0,6% et de tétrahydroharminine à 0,1%. Les racines contiennent l'harminine et l'harmol avec 2 et 1,4% respectivement (Herraiz *et al.*, 2010). Labiosynthèse des alcaloïdes β-carbolines.

Les β carbolines sont dérivés du tryptophane. Elles constituent un ensemble de composés hétérocycliques avec une structure pyrido indolique. En effet, le noyau de base comporte un indole accolé à un noyau pyridine. Le tryptophane, un acide aminé aromatique est un précurseur des β carbolines. La décarboxylation du L-tryptophane par la L-aminoacide décarboxylase.

La formation de harmine, tétrahydroharmine, harman, harmaline est réalisée par des réactions successives d'oxydation et de méthylation (Qurat ,2013). Une décarboxylation oxydative donne le méthyle-1 β -carboline. L'oxydation de ce dernier génère une molécule d'harmane, tandis que son hydroxylation suivi d'une méthylation donne de l'harmaline. L'harmine est le résultat de l'oxydation de l'harmaline, par la perte d'une molécule d'eau provenant du groupe pyridine à six liaisons dans les positions C-3 et C-4 (Figure 15) (Dewick, 2002). aromatique (AADC) produit de la tryptamine. La synthèse commence par formation d'une base Schiff à partir de la tryptamine et un aldéhyde ou cétoacide par la réaction de Pictet-Spengler (Figure 14).

Le composé obtenu va se réorganiser par une réaction de type Manish-Like où le carbone C-2 du cycle indole agit comme un centre nucléophile aboutissant à la formation de tétrahydro- β -carbolines qui est progressivement s'oxyder en dihydro- β -carbolines et β carbolines (Dewick, 2002). (Figure 14).

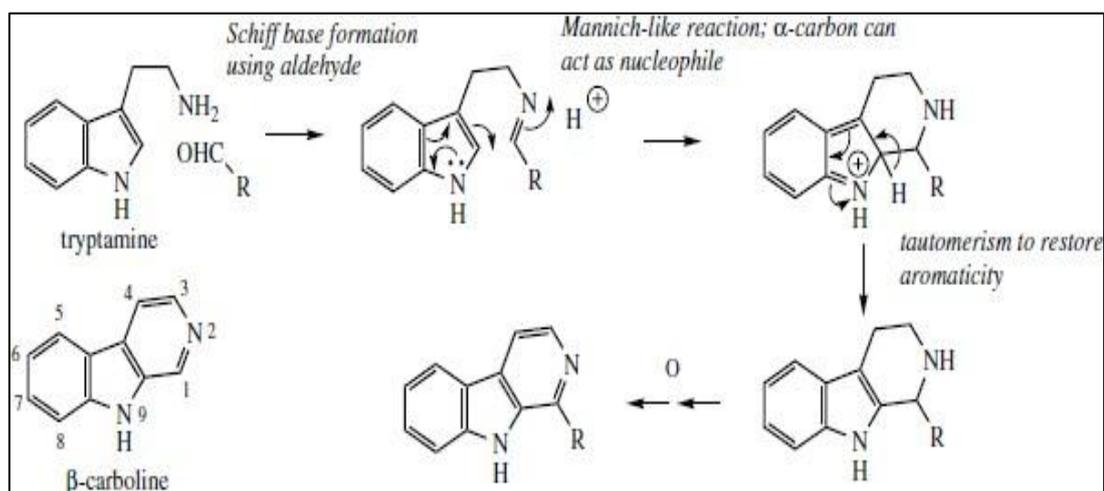


Figure 14: Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes β carbolines (Dewick, 2002).

La formation de harmine, tétrahydroharmine, harman, harmaline est réalisée par des réactions successives d'oxydation et de méthylation (Qurat ,2013).

Une décarboxylation oxydative donne le méthyle-1 β -carboline. L'oxydation de ce dernier génère une molécule d'harmane, tandis que son hydroxylation suivi d'une méthylation donne

de l'harmaline. L'harmine est le résultat de l'oxydation de l'harmaline, par la perte d'une molécule d'eau provenant du groupe pyridine à six liaisons dans les positions C-3 et C-4 (Figure 15) (Dewick, 2002).

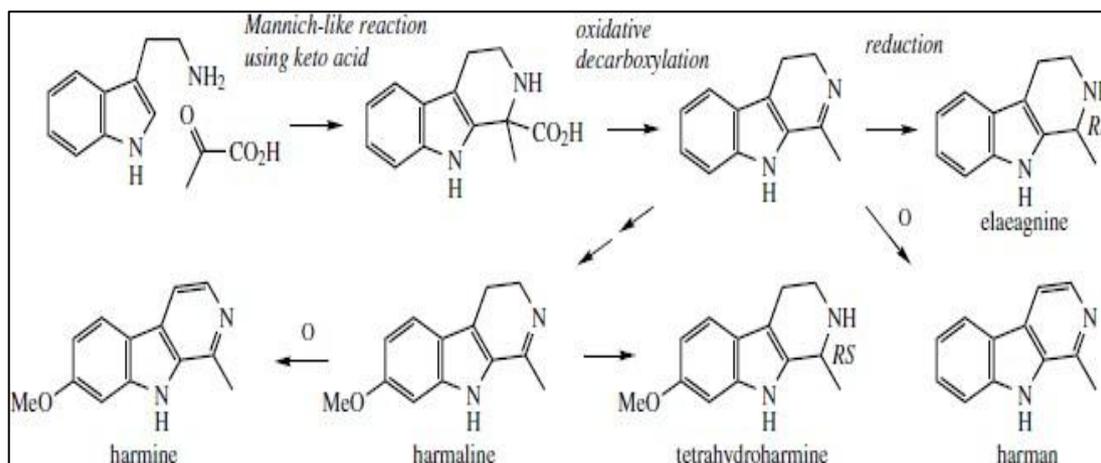


Figure 15: Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes de la plante *Peganum harmala*.

1.4.1.2 Les alcaloïdes Quinazolines

Les graines de *Peganum harmala* contiennent également une autre classe des alcaloïdes, les quinazolines, dont le précurseur est l'acide anthranilique (Figure 16) (Qurat, 2013).

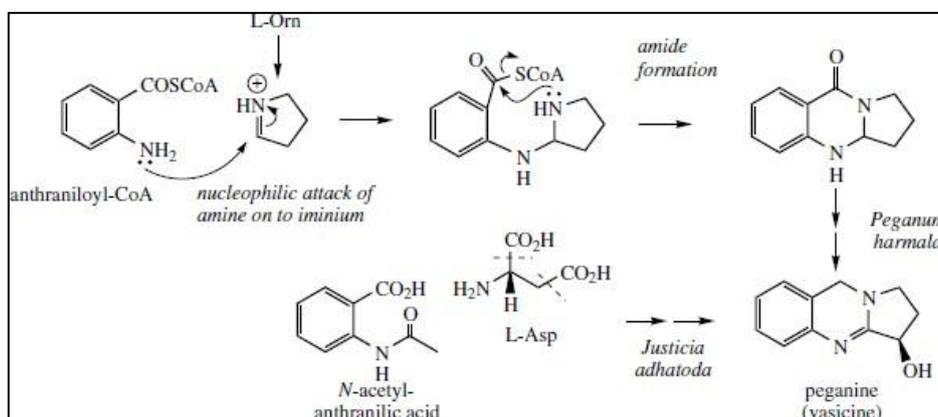


Figure 16: Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes quinazolines de *Peganum harmala* (Dewick, 2002).

1.4.1.3 Structure de la plupart des alcaloïdes de *Peganumharmala*

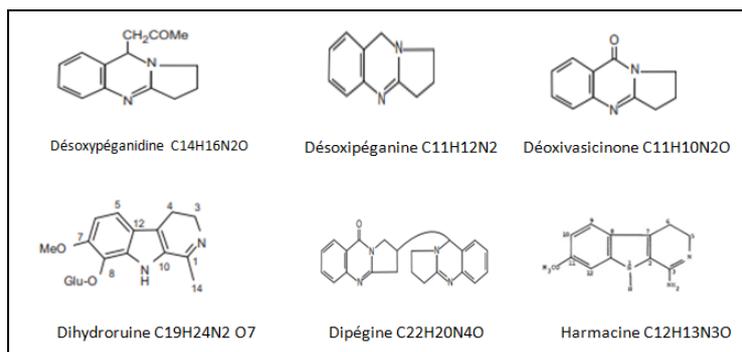


Figure 17: Structure des alcaloïdes de *Peganum harmala* (Marwat and Rahman,. 2011).

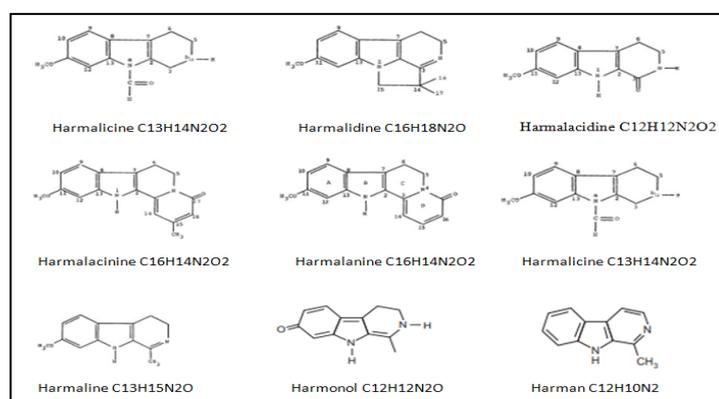


Figure 18: Première suite de la structure des alcaloïdes de *Peganum harmala*.(Marwat and Rahman,. 2011).

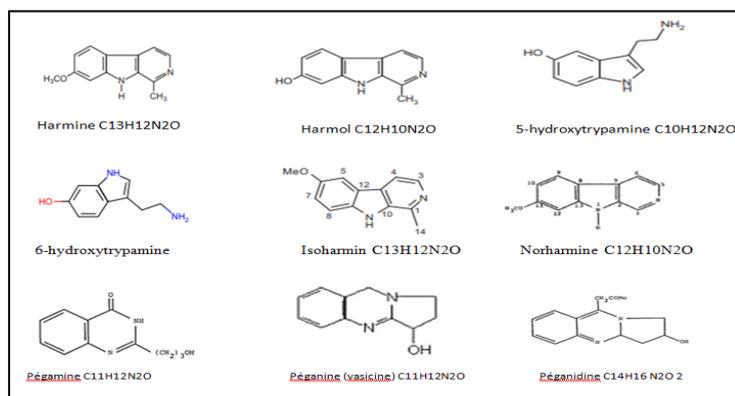


Figure 19.a : deuxième suite de la structure des alcaloïdes de *Peganum harmala*.(Marwat and Rahman,. 2011).

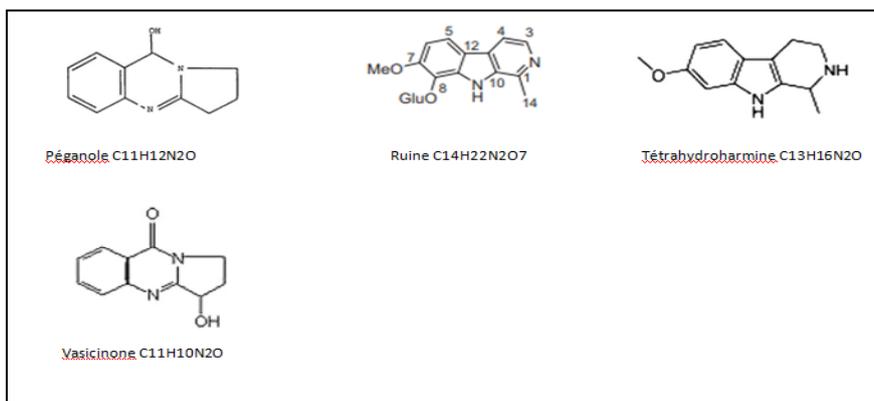


Figure 19.b: Troisième suite de la structure des alcaloïdes de *Peganum harmala*. (Marwat and Rahman, 2011).

1.4.1.4 Composés phénoliques

Les polyphénols sont des métabolites secondaires présents chez toutes les plantes vasculaires. (Lebham, 2005). L'élément structural de base est un noyau benzoïque auquel sont directement liés un ou plusieurs groupes hydroxyles, libres ou engagés dans une autre fonction chimique (éther, méthylique, ester, sucre) (Bruneton, 1993).

Les composés phénoliques sont des molécules hydrosolubles présentes dans tous les végétaux. Ils participent à la pigmentation des fleurs, des légumes et de quelques fruits (raisins, agrumes). Certains d'entre eux sont responsables d'amertume et d'astringence (Adrian et Frangne, 1991 ; Milane, 2004).

1.4.1.5 Les flavonoïdes

ont tous la même structure chimique de base, ils possèdent un squelette carboné de quinze atomes de carbones constitué de deux cycles aromatiques (A) et (B) qui sont reliés entre eux par une chaîne en C3 en formant ainsi l'hétérocycle (C) (Figure 17) (Tapas et al., 2008).

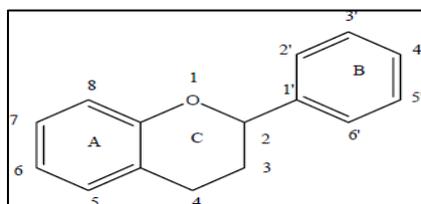


Figure 20: Structure de base des flavonoïdes (Bruneton, 1999).

Les principales classes des flavonoïdes sont : les flavonols les flavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les isoflavones et les anthocyanes (Sadasivam and Thayumanavan, 2003).

L'analyse de l'extrait méthanolique des parties aériennes de *Peganum harmala* permet d'isoler quatre flavonoïdes glycosides, acacétin-7-O-rhamnoside, 7-O-6''-O-glucosyl-2''-O-(3'''-glucoside d'acetyl rhamnosyl), 7-O-(2'''-O-rhamnosyl-2''-O-glucosyl)glucoside et glycoflavone 2'''-O-rhamnosyl-2''-O-glucosylcytisine. (Figure 18) (Sharef *et al.*, 1997).

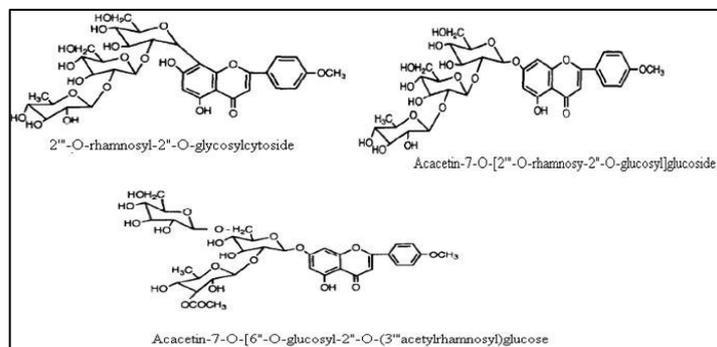


Figure 21: Les flavonoïdes isolés de *Peganum harmala* (Sharef *et al.*, 1997).

1.4.1.6 Terpènes outerpénoïdes

Du point de vue structural, les terpènes constituent une grande famille de composés prénologues, 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 à 5 carbones appelé isoprène, ces composés sont majoritairement d'origine végétale (Malecky, 2005). Jusqu'à présent, dix triterpénoïdes ont été identifiés à partir du genre *Peganum*. Quatre triterpénoïdes : l'ester méthylique de l'acide 3, 27-dihydroxyl 20 (29)-en-28-oïque, ester méthylique de l'acide 3-acétoxy-27 hydroxylup-20 (29)-en-28-oïque et acide 3-acétoxyolean-12-ène 27,28-dioïque 28-méthylester ont été isolés de l'extrait éthanolique des racines de *Peganum nigellastrum* (Ma *et al.*, 2007).

1.4.1.7 Anthraquinones

Une étude réalisée sur les graines de *Peganum harmala* a permis d'isoler trois anthraquinones, la peganone I, la peganone II et l'anthraquinone glucoside. Les structures ont été déterminées par comparaison de leurs RMN, SM, données physiques avec ceux décrits dans les littératures (Fan and Yao, 1992, Li, 2005).

1.4.1.8 Stérols

Les stérols sont des composants de la membrane et en tant que tels régulent la fluidité et la perméabilité de la membrane. Ce rôle structural est souvent décrite comme la fonction « en vrac », car elle est jouée par des quantités importantes de stérols et peut être remplie par

pratiquement n'importe lequel des composés. Cependant, les stérols peuvent aussi participer au contrôle de processus métaboliques associés à la membrane, une fonction pour laquelle seules quelques molécules de stérol spécifiques sont nécessaires ; leur implication dans des événements de transduction de signal a également été rapportée dans des cellules de mammifères. De plus, les stérols sont les précurseurs d'un vaste éventail de composés impliqués dans d'importantes fonctions cellulaires et développementales chez les animaux (par exemple, hormones stéroïdes et acides biliaires), champignons (ex. ecdystéroïdes, anthéridiol et oogoniol) et plantes supérieures (Hartmann, 1998)

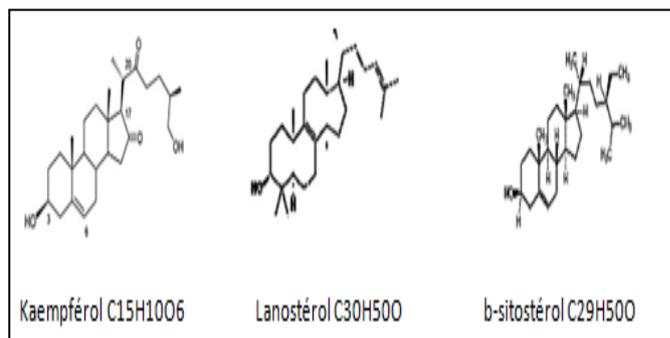
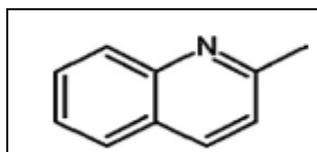
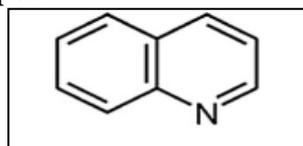


Figure 22: Structure des stérols présents dans *Peganum harmala* (Marwat and Rahman, 2011).

-Structure d'autres molécules trouvées dans *Peganumharmala***1.4.1.8.1 Dérivé de quinoléine****Figure 23:** Structure de Dérivé Quinaldine C₁₀H₉N (Marwat and Rahman,. 2011).**1.4.1.8.2 Azote aromatique composé****Figure 24:** Structure de Quinoline C₉H₇N (Marwat and Rahman,. 2011).**1.4.2 *Zingiber officinale* (Gingembre)****1.4.2.1 Monoterpènes**

Les terpènes sont caractérisés par l'unité isoprène (C₅) et forment un grand groupe de composés phytochimiques comme sources d'odeur agréable, de goût épicé et de nombreuses activités pharmacologiques. Les monoterpènes ont un squelette carboné de deux unités isoprène (squelette C₁₀), et certains ont une ou deux unités cycloalcanes comme le cyclopropane, le cyclobutane et le cyclohexane. Le cinéole (1,8-cinéol ou eucalyptol) est un éther cyclique trouvé comme constituant majeur de l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* et est connu pour avoir des effets anti-inflammatoires, antimicrobiens, antihypertenseurs, spasmolytiques, analgésiques et anxiolytiques (Juergens, 2014; Seol and Kim, 2016). Le citral est un mélange d'isomères à double liaison, géraniol et néral, et est le plus abondant dans l'huile essentielle de gingembre (19,6 %) (Stappen *et al.*, 2016), avec un fort arôme caractéristique de citron. Le citral a donc été utilisé comme parfum et additif alimentaire sans danger (Lalko and Api, 2008), bien qu'il ait également des effets hépatoprotecteurs et anti-inflammatoires (Lai *et al.*, 2016).

1.4.2.2 Sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont caractérisés par trois unités isoprènes (squelette C15) et se retrouvent dans la nature en tant que composants majeurs des arômes et des parfums. Le β -élémane est l'un des stéréoisomères du groupe des élémènes et se trouve dans la nature en tant que composant de l'arôme floral et des phéromones d'insectes. Le β -Elemene aurait des effets anticancéreux (Zhai *et al.*, 2018 ; Zhai *et al.*, 2019). Le farnésène existe sous la forme d'un groupe de six isomères et se trouve dans la nature en tant que composant de l'huile essentielle et des phéromones, mais il est utilisé industriellement comme source de solvants, d'émollients, de vitamines et de biocarburants. La zerumbone est un sesquiterpène cyclique à trois doubles liaisons, qui confère une puissante réactivité, et il peut être utilisé comme agent anticancéreux, agent antibactérien et source de parfum (Kiyama, 2020).

1.4.2.3 Phénols

Les composés phénoliques sont caractérisés par la présence d'un groupe hydroxyle phénolique et comprennent les polyphénols, qui constituent une part importante des composés bioactifs naturels (Kiyama, 2020). Outre l'huile volatile, composée principalement de terpènes, le composant non volatil donnant du piquant au gingembre est principalement les gingérols, les shogaols et les paradols, qui sont classés comme phénoliques et leurs dérivés (Mohd, 2016).

La zingérone est absente du gingembre frais mais peut être formée à partir de gingérols par réaction de rétroaldol lorsque le gingembre est séché ou torréfié, et aurait une variété d'effets et d'activités, tels que anti-inflammatoire, antidiabétique, antidiarrhéique, antispasmodique, anticancéreux, antiémétique, effets/activités simulant l'appétit, anxiolytiques, antithrombotiques, radioprotecteurs et antimicrobiens (Kiyama, 2020).

Joue un rôle important dans l'inhibition des fonctions des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la régulation de la signalisation cellulaire (Al-Suhaimi *et al.*, 2011).

1.4.2.4 Diarylheptanoïdes

Les diarylheptanoïdes sont constitués de deux groupes aryle reliés par une chaîne heptane et sont classés en groupes linéaires (curcuminoïdes) et cycliques. La curcumine, membre principal des curcuminoïdes, a été isolée à l'origine du curcuma (*Curcuma longa*), membre de la famille des Zingiberaceae (gingembre), mais elle est également présente dans le gingembre en tant que constituant majeur (Jiang *et al.*, 2017). La curcumine aurait des effets

antioxydants, antiulcéreux, anticancéreux, cardioprotecteurs, antidiabétiques, antipaludéens, antimicrobiens et neuroprotecteurs (Qadir *et al.*, 2016 ; Akbar *et al.*, 2018).

1.4.2.5 Structure des principaux constituants du gingembre

1.4.2.5.1 Monoterpènes

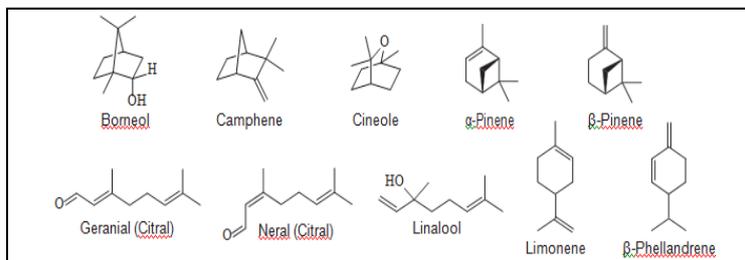


Figure 25: Structure des Monoterpènes. (kiyama, 2020).

1.4.2.5.2 Sesquiterpènes

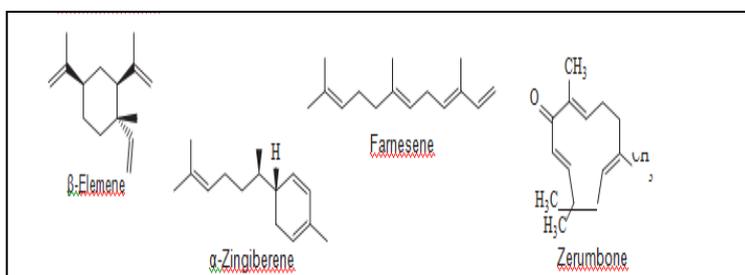


Figure 26: Structure des Sesquiterpènes. (Kiyama, 2020).

1.4.2.5.3 Phénols

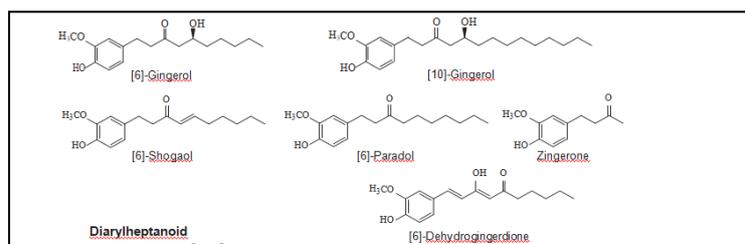


Figure 27: Structure des Phénols. (Kiyama, 2020).

1.4.2.6 Diarylheptanoïdes

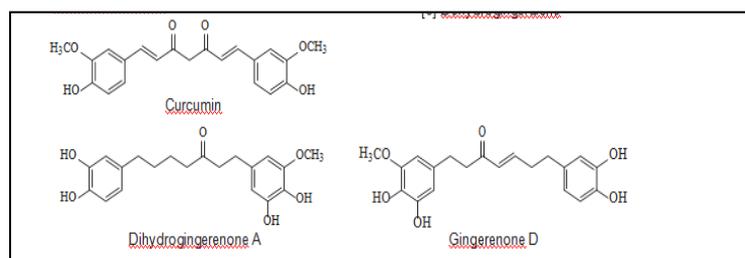


Figure 28: Structure des Diarylheptanoïdes. (Kiyama, 2020).

2 Effets thérapeutiques

2.1 Usage traditionnel

2.1.1 *Peganum harmala*

Diverses parties de la plante *harmala* sont très réputées dans les systèmes de médecine traditionnelle pour le traitement d'une variété de maux humains, y compris le lumbago, l'asthme, les coliques et la jaunisse et comme emménagogue stimulant (Sultana, 1987).

Dans le sous-continent Indo-Pak, *l'harmala* est utilisé comme médicament domestique. L'harmaline est signalée avoir des activités narcotiques, aphrodisiaques, stimulantes, sédatives, vermifuges et somnifères (Bukhari *et al.*, 2008).

Les alcaloïdes b-carboline, harmine et harmaline, qui montrent la monoamine oxydase inhibition, sont utilisés comme médicament psychoactif pour traiter la maladie de Parkinson (Astulla *et al.*, 2008). Dans la médecine traditionnelle marocaine, les graines d'harmala ont été utilisées pour le traitement empirique de cancers. Les graines sont utilisées en médecine traditionnelle comme vermifuge, lactogène, antispasmodique, et émétique (Yousefi *et al.*, 2009).

Les graines d'harmala en poudre sont utiles dans le traitement de fièvres rémittentes et intermittentes. Ils sont également bénéfiques dans le paludisme chronique, mais sont moins efficace dans les cas aigus (Khan, 1990).

Les graines d'harmala sont utilisées comme galactogogue. Ils sont également efficaces dans les cas douloureux et difficiles menstruations et pour réguler les menstruations. Ici, une décoction des graines est donnée en 15 doses de 30 ml. La décoction est également utile comme gargarisme dans la laryngite, et comme bain de bouch (Panda, 1999).

Les fruits et graines d'harmala sont digestifs, diurétiques, antipyrétiques, antispasmodiques, nauséabonds, et émétique (Goel *et al.*, 2009). Il existe plusieurs rapports dans la littérature indiquant la grande variété d'activités pour les graines d'harmala.

2.1.2 *Zingiber officinale*

Le gingembre est associé à divers bienfaits pour la santé, qui ont été révélés par des études pharmacologiques et épidémiologiques. Premièrement, des études pharmacologiques ont révélé que le gingembre était efficace contre divers symptômes/maladies. Le gingembre a été utilisé dans les médecines traditionnelles de nombreux pays, dont l'Inde, la Chine et le Japon, où le gingembre humide ou sec est couramment utilisé pour de multiples symptômes/maladies tels que les problèmes respiratoires (asthme, toux et dyspnée), les

problèmes digestifs (anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulences et vomissements), troubles cardiaques, maladies infectieuses (choléra et fièvre), troubles métaboliques (diabète et gonflement), troubles neurologiques (coliques et dysurie) et troubles immunologiques (arthrite, éléphantiasis, inflammation, rhumatisme et tympanite (Remadevi *et al.*, 2005).

2.2 Usage pharmaceutique

2.2.1 *Peganumharmala*

2.2.1.1 Candidose

L'effet inhibiteur des composés phénoliques et des alcaloïdes d'*Inonotus hispidus* et de *Peganumharmala* sur la lipase de *Candida rugosa* et leurs activités antioxydantes ont été étudiés. Les résultats ont montré que les extraits phénoliques et alcaloïdes sont de bons inhibiteurs de la lipase de *C. rugosa*. Ainsi, les molécules inhibitrices (harmaline et hispidine) ont été isolé de *P. harmala* et *I. hispidus*. Ces molécules isolées pourraient être utilisées dans le traitement de candidose (Benarous *et al.*, 2015).

2.2.1.2 Anti-inflammatoire

Les activités anti-inflammatoires, analgésiques aiguës in vivo potentielles et la capacité antioxydante in vitro de cette plante ont été évalué.

Les résultats démontrent que la crème de formulation de l'huile de graines de *P. harmala* a un effet anti-inflammatoire intéressant activité avec un léger effet analgésique périphérique dû principalement à sa richesse en acide linoléique, γ -tocophérol, et polyphénols et à son important pouvoir antioxydant (Khadhr *et al.*, 2016).

2.2.1.3 Anti-cholinestérase

Ses activités inhibitrices sur l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) ont été évaluées. Le fractionnement guidé par essai biologique a conduit à l'isolement des inhibiteurs de l'AChE et de la BChE à partir des graines de *P. harmala*. Les résultats sont en accord avec les usages traditionnels des graines de *P. harmala* (Yang *et al.*, 2015).

2.2.1.4 Angiogenèse antitumorale

Les effets anti-angiogéniques de l'extrait hydroalcoolique stable à la chaleur et à pH bas de graines de *P. harmala* sur l'endothélium la prolifération des cellules (CE) a été étudiée. Le

résultat a indiqué que l'extrait hydroalcoolique de graines de *P. harmala* contient un puissant composant anti-angiogénique, qui exerce son effet inhibiteur principalement par la régulation à la baisse des médiateurs tels que le VEGF (Yavari *et al.*, 2015).

2.2.1.5 Effet antiparasitaire

L'effet antiparasitaire d'un extrait méthanolique de *Peganumharmala* a été exploré. les résultats ont révélé que le poids le gain, l'apport alimentaire et le rapport de conversion alimentaire (FCR) ont été significativement diminués dans le groupe Ph-0 avec des pourcentage de mortalité. Le gain de poids, le poids corporel total et le FCR ont augmenté de manière linéaire avec l'augmentation de la dose de *P.harmala* à l'exception de l'apport alimentaire. La croissance et l'efficacité alimentaire de Ph-0/NC étaient meilleures dans Ph-0/NC comparée à celle de Ph-0/C et comparable à celle des oiseaux traités avec *P. harmala*. (Tanweer *et al.*, 2014).

Extraits d'alcaloïdes totaux de *Peganumharmala* et composés purs de β -carboline comme traitement anti-inflammatoire par le inhibition d'une enzyme clé de l'inflammation, la myéloperoxydase (MPO) et quantification HPLC des alcaloïdes des différentes parties de la plante a été évaluée. L'inhibition de la MPO par les alcaloïdes β -carboline de *Peganumharmala*, rapportée ici pour la première fois, peut expliquer l'effet anti-inflammatoire traditionnellement attribué à sa composition médecine (Bensalemet *al.*, 2014).

2.2.1.6 Effet cérébroprotecteur

Les alcaloïdes harmine des graines de *Peganumharmala* (TAPH) et son effet cérébroprotecteur sur les fonctions cognitives des souris déficitaires ont été isolées. Les résultats ont montré qu'il réduit le métabolisme de l'épinéphrine, de la 5-HT et d'autres monoamines et renforce indirectement l'action de ces neurotransmetteurs ; ce système adrénergique joue un rôle important.

Rôle dans l'apprentissage et la mémoire. les alcaloïdes harmine sont suffisamment potentiels pour être utilisés dans la gestion de Troubles neurodégénératifs de type maladies d'Alzheimer (Biradaret *al.*, 2013).

2.2.1.7 Cytotoxicité

Les composants de l'extrait de graines de *P. harmala* responsables des effets cytotoxiques ont été examinés. Les alcaloïdes *harmala* inhibe la croissance de quatre lignées cellulaires

tumorales et la prolifération de cellules Jurkat avec des puissances variables. Harmine était le plus puissant pour inhiber la croissance cellulaire, et la vasicinone était la plus active en tant que substance anti-proliférative. Le TAF avait une activité cytotoxique et antiproliférative significative (Lamchouri *et al.*, 2013). Un nouveau triterpénoïde et un glycoside phénolique ont été isolés et identifiés, ainsi que sept composés connus. OA a montré la cytotoxicité la plus élevée contre les cellules cancéreuses pulmonaires humaines. L'OA avait une puissante activité cellulaire anti-NSCLC en interférant avec l'activation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et sa signalisation en aval, et pourrait exercer un effet antiprolifératif par inactivation de la voie anti-apoptotique pilotée par l'EGFR suivie de la libération de cytochrome c mitochondrial, qui pourrait s'avérer être un composé phare prometteur pour le développement d'un médicament contre le cancer du poumon (Wang *et al.*, 2016).

2.2.1.8 Antioxydant

L'effet curatif de la protéine 132 KD isolée des graines de *Peganumharmala* (*P. harmala*) L. contre le stress oxydatif induit par le tétrachlorure de carbone chez le rat a été évalué. La protéine isolée possédait un puissant antioxydant activité comparable à celle de la BSA (témoin négatif) et de la vitamine C (témoin positif) (Soliman *et al.*, 2013). Les effets des extraits à l'éthanol de graines de *P. harmala* sur la mouche de l'olivier, *Bactroceraoleae* (*Rossi*)(*Diptera :Tephritidae*), c'est-à-dire la répulsion des adultes, l'activité reproductive et la croissance larvaire, ainsi que les niveaux de parasitisme par *Psytaliaconcolor* (*Szépliget*) a été étudié. Il y avait un temps de développement légèrement prolongé de l'œuf à adulte. Le parasitisme des larves de *B. oleae* par *P. concolor* n'a pas été affecté par le traitement des fruits infestés avec 2 % de *P. harmala* extrait. Les extraits de *P. harmala* en tant que contrôle potentiel des espèces d'insectes nuisibles sont discutés (Rehman *et al.*, 2009).

2.2.1.9 Hépatomecancer

L'effet de l'extrait de *P. harmala* sur l'expression de différents cytochromes P450 [CYP] impliqués dans le métabolisme a été examiné dans des cellules HepG2 humaines. Les résultats ont montré que l'extrait de *P. harmala* augmentait significativement l'expression de CYP1A2, 2C19 et 3A4 alors que ; Les CYP 2B6, 2D6 et 2E1 ont été significativement diminués. Nous ont conclu qu'il fallait être prudent lorsque *P. harmala* est co-administré avec d'autres médicaments (El Gendy and El-Kadi, 200).

2.2.1.10 Effets médiés par les ligands AhR

La capacité de l'extrait méthanolique des sommités fructifères de *Peganumharmala L.* [Zygophyllaceae] à affecter la transduction du signal médiée par AhR activé par TCDD dans les cellules d'hépatome de souris Hepa 1c1c7 a été examinée. Les résultats ont montré que l'extrait de *Peganumharmala* a significativement inhibé l'induction médiée par TCDD de Cyp1a1 au niveau de l'ARNm, de la protéine, et les niveaux d'activité. Les deux alcaloïdes actifs ont montré un effet inhibiteur sur le niveau d'activité Cyp1a1 induit par TCDD. Nous avons conclu que *Peganumharmala L.* peut interférer avec les effets médiés par les ligands AhR (El Gendy *et al.*, 2010).

2.2.1.11 Prévention hépatoprotectrice

Les effets protecteurs putatifs des extraits à l'éthanol et au chloroforme de *Peganumharmala* sur les maladies chez le rat mâle adulte a été caractérisée. Les résultats montrent que les extraits à l'éthanol et au chloroforme de *Peganumharmala* protégeait l'animal contre les effets cancérogènes induits par la thiourée puisque l'énolase spécifique des neurones [NSE] et les taux de thyroglobuline (TG) étaient revenus à la normale (Hamden *et al.*, 2007).

2.2.1.12 Effet hypoglycémiant

L'activité hypoglycémiant de l'extrait éthanolique de cette plante à deux niveaux de dose de 150 et 250mg/kg pc en le saccharose provoqué normal ainsi que chez les rats atteints de diabète induit par la streptozotocine a été examiné. Les résultats montrent que l'extrait éthanolique de *P. harmala* est aussi efficace que la metformine pour réduire la glycémie des rats normoglycémiques et diabétiques induits par la streptozotocine (Singh *et al.*, 2008).

2.2.1.13 Effet pesticide

L'extrait de feuilles et ses fractions de *Peganumharmala L.* ont montré un effet mortel prononcé, une diminution du pourcentage nymphose et émergence adulte du ver des feuilles de coton, *Spodopteralittoralis Boisid.* La plante médicinale *P. harmala* pourrait être appliqué avec précaution dans la lutte intégrée contre les ravageurs en raison de son fort effet sur le ver du cotonnier (Shonouda *et al.*, 2008).

2.2.1.14 Effet antibactérien

Le potentiel antimicrobien de divers extraits de 12 plantes médicinales a été étudié in vitro sur plusieurs pathogènes résistants aux antibiotiques et certains protozoaires sélectionnés isolés de volailles. Il est conclu que *Peganumharmala* ou ses alcaloïdes pourraient probablement être utilisés pour le contrôle des isolats de bactéries résistants aux antibiotiques ainsi que protozoaires (Arshad *et al.*, 2008).

2.2.1.15 Theilériose

Dans une étude animale, des agneaux ont été traités contre les parasites internes et externes avant le début de l'expérience. Les agneaux ont été infectés expérimentalement par *T. hirci* en plaçant des tiques *Hyalommaanatolicumanatolicum* infectées avec *T. hirci* dessus. Après traitement, les signes cliniques et parasitaires des frottis ganglionnaires des animaux en Le groupe A a disparu et tous les animaux ont récupéré. Ces paramètres chez les animaux du groupe B ont progressé jusqu'à leur mort. Des études anatomopathologiques ont montré les lésions caractéristiques de la *theilériose* chez les agneaux du groupe B, mais pas chez Groupe A. Les résultats indiquent un effet thérapeutique des alcaloïdes de *P. harmala* pour le traitement de la maladie maligne ovine *theilériose* (Derakhshanfar *et al.*, 2008).

2.2.1.16 Antimicrobien

Son efficacité sur l'évolution de la colibacillose et les effets de l'alimentation à long terme sur des paramètres sélectionnés de l'état de santé général chez les poulets a été étudiée. Il a montré que l'extrait brut de *Peganumharmala* possède des propriétés antimicrobiennes limitées l'activité contre *E. coli* in vivo et une alimentation continue à long terme peuvent induire des effets indésirables. De plus, l'étude souligne la valeur des expériences in vivo et l'image diversifiée que les produits à base de plantes, en l'occurrence *Peganumharmala*, peuvent délivrer en les testant contre des agents pathogènes spécifiques (Arshad *et al.*, 2008).

2.2.1.17 Effet analgésique

L'action antinociceptive a été dosée dans plusieurs modèles expérimentaux chez la souris : contorsions, formol et plaque chauffante essais. Ces résultats ont montré que l'extrait alcaloïde de Pgh contient des principes analgésiques actifs agissant à la fois au niveau central et périphériquement. De plus, cet effet antinociceptif a été évité par la naloxone à la dose de 1 mg/kg chez le première phase de tests au formol et à la plaque chauffante indiquant que cet extrait agit en partie par l'intermédiaire d'un opioïde mécanisme. En conclusion,

l'extrait alcaloïde de *Peganumharmala* semble avoir à la fois des propriétés centrales et périphériques activités antinociceptives qui peuvent être médiées par les récepteurs opioïdes (Farouk *et al.*, 2008).

2.2.1.18 Effets histo-fonctionnels

Les effets de *Peganumharmala* sur le système reproducteur et la fertilité chez des rats albinos mâles adultes ont été examinés. Les extraits aqueux de *Peganumharmala* pourraient avoir des effets néfastes sur les processus de spermatogenèse en raison de effets directs ou indirects sur les tubules somnifères et/ou l'axe testiculaire hypophysaire (El-Dwairi and Banihani, 2007).

2.2.1.19 Effets antinociceptifs

L'effet protecteur de l'extrait de *Peganumharmala* [extrait P] et des deux principaux alcaloïdes [harmine et harmaline] des graines de *P. harmala* contre l'oxydation des LDL induite par CuSO₄ a été étudiée. Harmaline avait une nette capacité antioxydante plus élevée que l'harmine dans la capacité de piégeage ou de prévention contre les radicaux libres ainsi que inhibant l'agrégation de la fraction protéique LDL (apolipoprotéine B) induite par l'oxydation. Les résultats suggérés que les composés de *P. harmala* pourraient être une source majeure de composés qui inhibent la modification oxydative des LDL induite par le cuivre (Berrougui *et al.*, 2006).

L'effet de *Peganumharmala* [rue syrienne] une plante à fleurs sauvage appartenant à la famille des *Zygophylaceae* et trouvé en abondance en Iran sur la réponse à la douleur induite par le formol chez la souris a été évalué. Harmaline, la dernière étape de L'extraction est le principal agent antinociceptif efficace de l'extrait d'alcaloïde de *Peganumharmala* (Monsef *et al.*, 2004).

2.2.1.20 Antitumoral

Certains aspects des propriétés antinéoplasiques de la plante *Peganum* ont été étudiés. Les résultats obtenus indiquent que les alcaloïdes de *Peganum* ont une forte toxicité cellulaire in vitro. Le principe actif à la dose de 50 mg/kg administré par voie orale à souris pendant 40 jours s'est avéré avoir une activité antitumorale significative. Les alcaloïdes de *Peganumharmala* possèdent donc potentiel antitumoral important, qui pourrait s'avérer utile comme nouvelle thérapie anticancéreuse (Lamchouri *et al* 1998).

2.2.1.21 Infections à hémospodidies chez les bovins

Bovins infectés expérimentalement par *Babesiabigemina* ou *Theileriasergenti* ou infestations mixtes des deux parasites ont été traités avec Total Alkaloid of *Peganumharmala* L. Les résultats ont montré que le traitement était efficace contre *B. bigemina*, a eu un effet marqué sur l'évolution de l'infection à T. *sergenti* et un certain effet sur l'évolution de l'infection mixte (Fan *et al.*, 1997).

2.2.1.22 Infections à hémospodidies

Quatre-vingt-deux bovins naturellement infectés par des hémospodidies ont été traités avec du chlorhydrate d'alcaloïde total de *Peganumharmale* L. Les résultats suggèrent que l'effet curatif de l'alcaloïde total de P. *harmale* était meilleur que celle du diminazèneacéturate et produit des effets secondaires minimales. L'alcaloïde pourrait également être administré aux femelles enceintes animaux. Il a été conclu que l'alcaloïde total de P. *harmale* a montré un effet marqué comme traitement pour infections à hémospodidies chez les bovins (Hu *et al.*,1997).

Le traitement avec l'extrait de *Peganumharmala* a remarquablement augmenté l'indice mitotique des extrémités des racines d'*Allium cepa* avec augmentation de la durée du traitement à tous les temps d'exposition utilisés et avec presque toutes les concentrations. L'extrait a provoqué une augmentation relativement élevée de l'indice mitotique après une longue période de traitement avec des concentrations parfois faibles (Abderrahman and Cytobios., 1996).

2.2.1.23 Effets des constituants du *Peganumharmala*

Tableau 10: Effets des Alcaloïdes b-carboline de *Peganumharmala* (Dube *et al.*, 2011).

Constituants chimiques	Effets	Système d'essai	Référence
Alcaloïdes β-carboline			
Harmineoubanisterine C₁₃H₁₂N₂O	Inhibition de la dynamique de l'actine	Extrait de cellules tumorales NIH 3T3 EF	Brevet:EP2050747A1,2009
Harmane C₁₂H₁₀N₂	Effet sur le potentiel transmembranaire	Cellules PC12 de phéochromocytome surrénalien de rat	Yanget <i>al.</i> , 2008
Harmalol C₁₂H₁₂N₂O	Effet sur la repolarisation ventriculaire	Cœur	Brevet:WO2007/137380,2007
Harmaline(harmidine) C₁₃H₁₄N₂O	Inhibition de l'enzyme Activité	Trypanothion réductase de Trypanosoma cruzi	Galarreta <i>etal.</i> ,2008
Harmalacidine C₁₂H₁₂N₂O₂	Cytotoxique	Lignée cellulaire KB de tumeur solide (épithéliome du nasopharynx) de l'humain	Brevet:US2008/69899,2008

Tableau 11: Effets des acides aminés de *Peganumharmala* (Dube *et al.*, 2011).

Acide aminé			
Quercetin C₁₅H₁₀O₇	Inhibition de l'activité enzymatique	Calpaïne I érythrocytaire humaine	Kimetal.,2009
4-hydroxy-pipecolic Acid C₆H₁₁NO₃	Inhibition de l'enzyme de conversion du TNF-a (TACE)	TNF-a, cytokine pro-inflammatoire des macrophages humains	Letavicetal.,2002

Tableau 12: Effets des Flavonoïdes de *Peganum harmala* (Dube *et al.*, 2011).

Flavonoïdes			
b-sitosterol C₂₉H₅₀O	Anti-cancéreux	Cancer du sein, du côlon et de la prostate	Parketal.,2007
Kaempferol C₁₅H₁₀O₆	Activation de récepteur-g activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR-g)	Rein embryonnaire humain (HEK) 293 cellules transfectées avec Plasmide tK-PPREx3-Luc, plasmide pSG5-hPPAR-g	Brevet:WO2009/26657;2009

Tableau 13: Effets de stérols de *Peganum harmala* (Dube *et al.*, 2011).

Stérols			
Kryptogenin C ₂₇ H ₄₂ O ₄	Antiprolifératif	Cellules HeLa	Liu <i>et al.</i> , 2007
Lanosterol C ₃₀ H ₅₀ O	Cytotoxique	Lignes de carcinome humain	Chun <i>et al.</i> , 2010 Brevet: WO2006/7910A1, 2006
	Augmentation du niveau de protéine utrophine	Cellules musculaires humaines Dérivées de la dystrophie musculaire de Duchenne	

Tableau 14: Effets des Quinazolines alcaloïdes de *Peganum harmala* (Dube *et al.*, 2011).

Quinazoline alcaloïdes			
Harmol C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	Modulation de la dynamique de l'actine	Extrait de cellules tumorales NIH 3T3 EF	Brevet: EP2050747 A1, 2009
Isoharmine C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	Cytotoxique	Rein embryonnaire humain 293 cellules	Wernicke <i>et al.</i> , 2007
Norharmine ou norharmine C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	Inhibition de l'enzyme Activité	Complexe IkBa- kinase à partir de cellules HeLa S3	Brevet: EP1209158 A1, 2002
désoxyvasicinone ou oxypéganine C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	Bronchodilatateur	Trachée de cobaye	Glasby, 1978
Vasicinone C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂	Cytotoxique	Veine ombilicale humaine cellules endothéliales	Zhan <i>et al.</i> , 2000
Vasicine ou Péganine C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O	Antileishmania	Promastigotes de Leishmania donovani génétiquement modifiés/infectés par : gène de la protéine fluorescente verte	Zhan <i>et al.</i> , 2000
	Cytotoxique	Cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine	Zhan <i>et al.</i> , 2000

2.2.2 Le Gingembre

Des bénéfices pharmacologiques ont été rapportés pour les constituants du gingembre, tels que les composés phénoliques (gingérols, paradols et shogaols), les terpènes, les polysaccharides, les lipides, les acides organiques et les fibres brutes, en association avec des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antitumorales/chimio-préventives, antimicrobiennes, hypoglycémiantes et antidiabétiques, ainsi que les activités neuroprotectrices, gastroprotectrices, antiémétiques, hépatoprotectrices, antiagrégation plaquettaire et antihypertenseur/hypocholestérolémiant, et les effets positifs sur les troubles respiratoires, l'arthrose, la migraine et les yeux (Rahmani *et al.*, 2014 ; Mao *et al.*, 2019).

Ces activités et effets sont probablement médiés par des mécanismes moléculaires, tels que la réduction des niveaux d'hormones, l'inhibition de l'expression des cytokines, l'inhibition des fonctions des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la régulation de la signalisation cellulaire (Al-Suhaimi *et al.*, 2011).

2.2.2.1 Effets sur les nausées et les vomissements

La supplémentation en gingembre peut être bénéfique pour les vomissements induits par la chimiothérapie selon une méta-analyse de 3 études/301 participants, où le risque de vomissements aigus a été réduit de 60 % par une supplémentation en gingembre à ≤ 1 g/jour pendant > 3 jours (Crichton *et al.*, 2019) . Une réduction significative de l'incidence des vomissements et des nausées a été observée chez les patients chirurgicaux préopératoires dans la méta-analyse de 11 essais/693 participants lorsqu'ils recevaient du gingembre (Arruda *et al.*, 2019). Une incidence similaire plus faible de nausées et de vomissements a été observée chez les patients postopératoires dans une étude de 10 essais/918 patients (Tóth *et al.*, 2018). Le gingembre s'est avéré efficace pour contrôler les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie dans une méta-analyse de 10 études (Chang and Peng, 2019) et pour traiter les nausées et les vomissements pendant la grossesse dans une analyse de 18 études (Sridharan and Sivaramakrishnan, 2018).

2.2.2.2 Nausées et vomissements de la grossesse (hyperemesis gravidarum)

Les preuves des bienfaits du gingembre en tant qu'antiémétique pendant la grossesse sont parmi les plus solides des études préliminaires suggèrent que le gingembre peut être efficace contre les nausées et les vomissements légers à modérés de la grossesse lorsqu'il est utilisé à la dose recommandée de 1 g de gingembre séché par jour ou son équivalent sous forme de

sirop de gingembre.^{6,22} Malheureusement, le profil chimique spécifique de chacun des extraits utilisés dans ces études n'est pas connu. L'efficacité du traitement et l'absence d'effets indésirables ont été signalées pour des périodes d'utilisation du gingembre allant de 4 jours à 3 semaines, Il a été rapporté que le gingembre est aussi efficace que la vitamine B6 pour atténuer les symptômes des nausées matinales, une quantité de gingembre (9,1 g/j) pendant la grossesse a été déconseillée en raison de préoccupations concernant sa tératogénicité potentielle, en général, les essais cliniques évaluant l'utilisation du gingembre pendant la grossesse ont fourni peu d'informations sur les résultats fœtaux. Des inquiétudes ont également été exprimées au sujet de problèmes de saignement potentiels à la lumière de la prétendue capacité du gingembre à inhiber la fonction plaquettaire et la coagulation sanguine, Néanmoins, il n'existe à ce jour aucune preuve clinique directe que la consommation de gingembre par les femmes enceintes soit nocive (Singletary, 2010).

2.2.2.3 Nausées et vomissements postopératoires

Les résultats d'études humaines examinant le gingembre pour l'amélioration des nausées et des vomissements après une intervention chirurgicale (principalement des chirurgies gynécologiques et des membres inférieurs) ne sont pas cohérents. Certaines des disparités dans les résultats des études peuvent être dues à des différences dans les dosages utilisés. En règle générale, 1 g/j de poudre de gingembre a été administré, bien que dans certaines études, des doses aussi faibles que 0,3 g/j et aussi élevées que 2,0 g/j aient été évaluées. Des différences dans le calendrier des mesures des résultats pourraient également avoir contribué aux disparités(Chaiyakunapruk *et al.*, 2006), Dans les études démontrant l'efficacité, il n'y avait généralement pas d'effets indésirables. Des études supplémentaires sont nécessaires avant que l'utilisation préopératoire du gingembre pour soulager les nausées et vomissements postopératoires puisse être recommandée. (Singletary, 2010).

2.2.2.4 Effets sur la tension artérielle

Une revue systématique avec méta-analyse a été réalisée pour 6 essais/345 participants afin d'évaluer l'efficacité du gingembre sur la tension artérielle, révélant que la supplémentation en gingembre a des effets favorables sur la tension artérielle (Hasani et al., 2019). Un résultat similaire a été obtenu par l'analyse de 4628 participants, qui a révélé que le gingembre est potentiellement efficace contre l'hypertension et les maladies coronariennes (Wang *et al.*, 2017).

Les résultats de plusieurs études animales suggèrent que le gingembre peut avoir des effets bénéfiques sur la tension artérielle (Ghayur and Gilani, 2005). Le mécanisme de l'effet du gingembre sur l'abaissement de la tension artérielle peut être médié par l'inhibition des canaux calciques voltage-dépendants ainsi que par la stimulation des récepteurs muscariniques. Cependant, les constituants individuels du gingérol et du shogaol du gingembre semblent présenter des actions dissemblables en ce qui concerne la réactivité des vaisseaux sanguins (Ghayur *et al.*, 2005), Cette action du gingembre dans le soulagement de l'hypertension doit être mieux caractérisée. (Singletary, 2010).

2.2.2.5 Effets sur le diabète et le syndrome métabolique

L'analyse du diabète sucré de type 2 impliquant 454 participants dans 8 essais a démontré que le gingembre alimentaire améliorerait significativement le taux d'HbA1c chez les patients diabétiques (Huang *et al.*, 2016). Une efficacité similaire du gingembre en tant que traitement adjuvant du diabète sucré de type 2 et du syndrome métabolique a été rapportée par une méta-analyse de 10 études/490 personnes (Zhu *et al.*, 2018).

Z. officinale est utilisé pour contrôler le diabète dans le système de médecine traditionnelle. De nombreuses études scientifiques *in vivo* ont été menées sur des modèles animaux pour évaluer l'activité anti-diabétique de différents extraits organiques et jus frais de *Z. officinale*. (Kumaret *et al.*, 2011).

Le potentiel hypoglycémique de *Z. officinale* a été signalé chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine. Le traitement avec un extrait aqueux (500 mg/kg de poids corporel, *i.p.*) de *Z. officinale* pendant une période de 7 semaines a significativement diminué les taux sériques de glucose, de cholestérol et de triacylglycérols chez les rats diabétiques traités par rapport aux rats diabétiques témoins (Al-Amin *et al.*, 2006).

Il a été rapporté que le jus frais de *Z. Officinale* porte une activité hyperglycémique. Le jus frais de *Z. officinale* (4 ml/kg de poids corporel) a produit une diminution significative en fonction du temps de la glycémie chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine (Asha *et al.*, 2011).

Le jus de *Z. officinale* a été signalé pour contrôler le diabète de type I. Le traitement avec du jus de *Z. officinale* chez des rats diabétiques de type I induits par la streptozotocine a entraîné une augmentation significative des taux d'insuline et une diminution des taux de glucose à jeun chez les rats diabétiques. Le traitement par *Z. officinale* a également entraîné une diminution du cholestérol sérique, des triglycérides sériques et de la tension artérielle chez les rats diabétiques (Asha *et al.*, 2011).

2.2.2.6 Effets sur le taux de cholestérol et le métabolisme des lipides

Il a été démontré que le gingembre avait des effets favorables sur les taux de triacylglycérol et de cholestérol à lipoprotéines de basse densité dans une étude de 12 essais/586 patients dans lesquels une faible dose de gingembre (≤ 2 g/jour) réduisait considérablement les taux de triacylglycérol et de cholestérol total (Pourmasoumi *et al.*, 2018), Dans une méta-analyse de 14 essais/473 participants, la consommation de gingembre a réduit le poids corporel, le rapport taille/hanches, le rapport des hanches, la glycémie à jeun et la résistance à l'insuline et a augmenté les taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (Maharlouei *et al.*, 2019) . D'autre part, dans une méta-analyse de 9 études/265 individus, la supplémentation en gingembre a significativement réduit les taux sériques de protéine C-réactive et amélioré les index glycémiques et le profil lipidique (Mazidi *et al.*, 2016).

2.2.2.7 Effets sur la douleur dans la dysménorrhée et d'autres problèmes

Douleurs menstruelles dans la dysménorrhée dans une méta-analyse de 6 études/667 personnes (Chen *et al.*, 2016) et une revue systématique de 29 articles a confirmé l'efficacité de 750 à 2000 mg de gingembre en poudre pendant les 3 à 4 premiers jours du cycle menstruel. Parmi 19 ingrédients alimentaires éligibles, le gingembre a été recommandé pour ses bienfaits sur les douleurs musculo-squelettiques chroniques (Crawford *et al.*, 2019).

2.2.2.8 Activité antimicrobienne

Le gingembre a été traditionnellement utilisé pour le traitement des infections de la gorge et il a été rapporté qu'il inhibe le large éventail de micro-organismes pathogènes, y compris les bactéries Gram positives, Gram négatives et les champignons. De nombreuses études in vitro ont prouvé le potentiel antimicrobien des extraits de *Z. officinale* vis-à-vis des bactéries gram positives et gram négatives.(Kumaret *al.*, 2011).

L'activité antimicrobienne des différents extraits organiques (n-hexane, acétate d'éthyle, éthanol et eau) du rhizome de *Z. officinale* a été rapportée contre les bacilles colliformes, *Staphylococcus epidermidis* et *Streptococcus viridians*. L'étude a montré que tous les extraits sauf l'extrait aqueux ont une activité antibactérienne et que l'inhibition de la croissance bactérienne. Parmi tous, l'extrait d'éthanol a montré une activité antimicrobienne maximale (Marwat *et al.*, 2009).

L'activité antibactérienne des différents extraits organiques de *Z. officinale* seuls et en association avec du miel (extrait au méthanol, extrait à l'éthanol, Miel, Miel+ extrait au méthanol, Miel+ extrait à l'éthanol) a été évaluée. Toutes les cinq compositions ont présenté une activité antimicrobienne efficace contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Bacillus cereus*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Cependant, l'activité antimicrobienne de la combinaison du miel et des extraits était bien supérieure à celle des individus (Omoya and Akharaiyi, 2011).

L'activité antibactérienne des polysaccharides bruts, des flavonoïdes, des extraits aqueux et éthanoliques de *Z. officinale* a été rapportée. L'activité antimicrobienne de ces extraits a été évaluée contre *Escherichia coli* (ATCC25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC25923), *Shigella flexneri* (ATCC12022), *Proteus vulgaris* (ATCC13315), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC27853) et *Bacillus subtilis* (ATCC6633b). Les extraits à l'éthanol et les flavonoïdes bruts présentent des activités antibactériennes contre *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella flexneri*, *Proteus vulgaris* et *Pseudomonas aeruginosa*, tandis que les polysaccharides et les extraits aqueux n'ont montré aucune activité (Gao and Zhang, 2010).

2.2.2.9 Effets sur l'inflammation

Le gingembre s'est avéré hypoalgésique dans l'inflammation dans une méta-analyse de 8 essais/734 personnes, ou efficace et raisonnablement sûr pour le traitement de l'arthrose dans une analyse de 5 essais/593 patients (Bartels *et al.*, 2015).

2.2.2.10 Activité néphroprotectrice

L'activité néphroprotectrice de l'extrait éthanolique de *Z. officinale* a été rapportée chez la souris. Les souris ont reçu une injection de cisplatine (dose unique de 10 mg/kg de poids corporel, i.p) afin d'induire des lésions rénales aiguës. L'extrait éthanolique de *Z. officinale* seul et en association avec un tocophérol a protégé de manière significative et dose-dépendante la néphrotoxicité induite par le cisplatine. L'effet protecteur de *Z. officinale* (250 mg/kg de poids corporel) s'est révélé meilleur que celui de l'a-tocophérol (250 mg/kg de poids corporel). La combinaison de *Z. officinale* (250 mg/kg) avec l'a-tocophérol (250 mg/kg) a montré une meilleure protection par rapport à leurs groupes traités à 250 mg/kg seuls (Ajith *et al.*, 2007).

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait de *Z. officinale* a été réalisée dans l'œdème de patte de rat induit par la carraghénane chez des rats albinos de souche Wistar. L'extrait de rhizome (50 et 100 mg/kg de poids corporel) a réduit de manière significative l'œdème de la patte de rat induit par le carraghénane chez le rat (Jolad *et al.*, 2005).

2.2.2.11 Activité hépato protectrice

L'effet antihépatotoxique de l'extrait éthanolique de *Z. officinale* a été rapporté contre l'hépatotoxicité induite par CCl₄ chez des rats Wister albinos. L'extrait éthanolique de *Z. officinale* a réduit de manière significative la glutamate pyruvate transaminase sérique (SGPT) et la glutamate oxaloacétate transaminase sérique (SGOT) lorsque l'extrait éthanolique de gingembre a été administré en premier (1000 mg/kg de poids corporel) suivi de CCl₄ 24 h plus tard. L'injection de CCl₄ suivie d'extrait éthanolique de gingembre a entraîné une réduction des enzymes sériques mais pas autant que lors de la première administration d'extrait de gingembre (Ezeonu *et al.*, 2011).

L'activité hépatoprotective de l'extrait de *Z. officinale* a été rapportée chez des rats mâles Sprague-Dawley. L'hépatotoxicité a été induite par une dose orale de paracétamol (1000 mg/kg de poids corporel). L'extrait à l'éthanol de *Z. officinale* a été administré par voie orale aux rats à une dose de 200 mg/kg de poids corporel et de 300 mg/kg de poids corporel. Les résultats ont montré que l'extrait éthanolique de rhizome de *Z. officinale* (200 mg/kg de poids corporel) réduisait significativement les taux plasmatiques de SOD. À la dose la plus élevée (300 mg/kg de poids corporel), il réduit significativement la SOD plasmatique, la MDA hépatique, l'AST sérique et augmente les taux de protéines plasmatiques (Abdullah *et al.*, 2004).

2.2.2.12 Activité larvicide

L'activité larvicide de *Z. officinale* a été signalée contre *Angiostrongylus cantonensis*, un ver rond. *A. cantonensis* est un nématode parasite responsable de l'angiostrongylose, la cause la plus fréquente de méningite à éosinophiles en Asie du Sud-Est et dans le bassin du Pacifique. Dans l'étude, [6]-gingérol, [10]-shogaol, [10]-gingérol, [6]-shogaol et hexahydrocurcumine ont été isolés des racines de *Z. officinale* et criblés pour leur activité larvicide contre les larves d'*A. cantonensis*. Parmi tous, le [10]-gingérol s'est montré plus larvicide que l'hexahydrocurcumine, le mébendazole et l'albendazole (Lin *et al.*, 2010).

Les activités larvicides des composés isolés des racines de *Z. officinale* ont été réalisées contre les larves d'*Anisakis simplex*. UN simplex est un nématode parasite, présent dans les poissons et autres mammifères marins. L'homme est infecté en consommant des fruits de mer crus infectés et les maladies s'appellent l'anisakiase. L'étude a révélé que les composés ([10]-shogaol, [6]-shogaol, [10]-gingérol et [6] gingérol) isolés des racines de *Z. officinale* tuent ou réduisent les mouvements spontanés des larves d'A. Simplex. Parmi tous, le [10]-gingérol a entraîné une létalité de 100 % contre les larves d'A. simplex (Lin *et al.*, 2010).

L'activité larvicide de composés isolés du rhizome de *Z. officinale* a été signalée contre *Adese aegypti* et *Culex quinquefasciatus*. L'étude a rapporté l'activité larvicide du (4) gingérol, (6)-déhydrogingerdione et (6)-dihydrogingerdione contre les larves de quatrième stade de *A. aegypti* (LC 4,25, 9,80, 18,20 ppm) et *C. quinquefasciatus* (LC 5,52, 7,66, 27,2450 ppm), respectivement (Rahuman *et al.*, 2008).

Activité anticancéreuse

Des extraits à l'éthanol et au chloroforme de *Z. officinalis* ont été criblés pour leur activité cytotoxique contre le cancer du col de l'utérus humain (HeLa) et les lignées cellulaires de fibroblastes de souris (L929). Ces extraits ont montré une activité cytotoxique significative contre les lignées cellulaires testées. L'extrait de chloroforme inhibe les cellules L929 et HeLa avec des valeurs IC de 87,28 µg/ml et 74,32 µg/mL, respectivement, tandis que l'extrait d'éthanol a montré des valeurs IC de 101 µg/ml et 33,78 µg/mL, respectivement (Habib *et al.*, 2008). ont rapporté l'activité anticancéreuse de l'extrait de *Z. officinale* sur l'hépatome induit par l'éthionine chez le rat (Habib *et al.*, 2008).

L'extrait de gingembre a démontré la capacité de nombreux systèmes de culture de cellules cancéreuses à supprimer la prolifération cellulaire et à induire la mort cellulaire. Chez les animaux, le gingembre a présenté des résultats mitigés en tant qu'inhibiteur de la formation de tumeurs dans des modèles de cancer du côlon, de la vessie, du poumon et de la peau. Son intérêt pour le traitement ou la prévention du cancer chez l'homme n'est pas connu (Kumar *et al.*, 2011).

2.2.2.13 Activité analgésique

L'activité analgésique de l'huile de *Z. officinale* a été évaluée par le test de contorsions induites par l'acide acétique chez la souris et le test de la plaque chauffante chez la souris. L'étude a rapporté l'effet analgésique significatif contre les stimuli douloureux nociceptifs induits chimiquement et thermiquement chez la souris (Yong-liang *et al.*, 2011).

2.2.2.14 Activité immunomodulatrice

L'effet immunomodulateur des huiles essentielles de *Z. officinale* a été rapporté chez la souris. Dans l'étude, l'huile essentielle de *Z. officinale* a été administrée à des souris (une fois par jour, par voie orale, pendant une semaine) préalablement immunisées avec des globules rouges de mouton. L'huile essentielle de *Z. officinale* a montré l'amélioration de la réponse immunitaire humorale chez les souris immunodéprimées (Carrasco *et al.*, 2009).

Des extraits au méthanol de *Z. officinale* ont été criblés pour leur activité vermifuge in vitro. Les résultats ont révélé que *Zingiber officinale* tuait tous les vers de test (*Haemonchus contortus*) dans les deux heures suivant l'exposition, étant efficace à 100 % (Iqbal *et al.*, 2001).

2.2.2.15 Activité antioxydante

Les composés antioxydants sont des composés largement utilisés pour contrer les radicaux libres médiant le stress oxydatif dans la cellule. Les composés antioxydants peuvent être dérivés de sources naturelles telles que des plantes. L'activité antioxydante des plantes est due à la présence de flavones, d'isoflavones, de flavonoïdes, d'anthocyanes, de lignanes coumarines, de catéchines et d'isocatéchines. *Z. officinale* est largement signalé comme possédant une activité antioxydante contre une variété de radicaux libres. (Kumaret *et al.*, 2011).

L'effet antioxydant de *Z. officinale* a été rapporté par l'activité de piégeage des radicaux DPPH. La teneur totale en composés phénoliques de l'extrait alcoolique de rhizome séché de *Z. officinale* était de 870,1 mg/g d'extrait sec. (Kumaret *et al.*, 2011).

Le gingembre et certains composants spécifiques ont démontré des effets antioxydants dans plusieurs systèmes de culture cellulaire. facteurs de stress induisant l'oxydation.

Chez les rats, l'extrait de gingembre a également amélioré la colite ulcéreuse induite par l'acide acétique, probablement en raison de ses actions antioxydantes et anti-inflammatoires. Fait intéressant, les boissons produites par la fermentation lactique des plantes Zingiberaceae ont conservé une activité antioxydante, aucune démonstration d'efficacité antioxydante vis-à-vis des marqueurs in vivo du stress oxydatif suite à la consommation par l'homme.(Singletary, 2010).

L'activité analgésique de l'extrait de *Z. officinale* a été étudiée dans les contorsions induites par l'acide acétique chez des souris Swiss albinos. L'extrait de rhizome (50 et 100 mg/kg de poids corporel) réduit significativement le nombre de contorsions induites par l'acide acétique chez la souris (Raji *et al.*, 2002).

2.2.2.16 Mécanismes de l'antiémèse

Les mécanismes possibles derrière toute action antiémétique du gingembre ne sont pas bien caractérisés. Chez les rats et les humains, les constituants du gingembre semblent avoir des effets différents sur la motilité gastro-intestinale et les temps de transit, ce qui peut être dû en partie à des différences dans les conditions expérimentales et les dosages utilisés. Chez les rongeurs, il a été démontré que les extraits de gingembre possèdent des actions agonistes cholinergiques, muscariniques, des effets de type antagoniste et des actions antisérotoninergiques. Le gingembre peut également agir sur le complexe de canaux ioniques du récepteur 5-HT₃ dans le tractus gastro-intestinal. Chez l'homme, la consommation de gingembre (12 g) peut bloquer la production de prostaglandines gastriques et diminuer la libération plasmatique de vasopressine induite par la vection circulaire. . (Singletary, 2010).

2.2.2.17 Agent antiplaquettaire

Il existe peu d'études sur la capacité du gingembre à modifier la coagulation du sang. Une étude humaine a suggéré que la consommation de 1 g de poudre de gingembre peut avoir un effet synergique sur l'agrégation antiplaquettaire chez les patients hypertendus lorsqu'elle est utilisée en association avec la nifédipine.(Young *et al.*, 2006), Dans une autre enquête, une dose de poudre de gingembre de 10 g de poudre mais pas de 4 g a entraîné une réduction significative de l'agrégation plaquettaire chez les patients atteints de maladie coronarienne.(Bordia *et al.*, 1997), Chez des volontaires sains, la supplémentation d'un repas gras avec 5 g de poudre de gingembre a empêché la baisse

postprandiale de l'activité fibrinolytique induite par les graisses.(Verma and Bordia, 2001),Pourtant, le gingembre à une dose de 3,6 g /j pendant 1 semaine n'a pas affecté l'état de coagulation des sujets en santé prenant de la warfarine.(Jianget *al.*, 2005),

2.2.2.18 Soulagement de la polyarthrite rhumatoïde/arthrose/douleurs articulaires et musculaires

Le gingembre est un médicament à base de plantes avec une longue histoire d'utilisation pour le traitement des affections rhumatismales en raison de ses larges actions anti-inflammatoires. (Gregory *et al.*, 2008).des affections associées à l'inflammation telles que l'arthrite. Les effets anti-inflammatoires du gingembre peuvent être dus en partie à son inhibition des activités de la cyclooxygénase, de l'oxyde nitrique synthase inductible et de la lipoxygénase, ainsi qu'à la suppression de la synthèse des prostaglandines inflammatoires et à l'interférence dans la signalisation des cytokines. (Grzanna *et al.*, 2005). D'autres essais humains bien contrôlés sont nécessaires pour examiner une durée de traitement plus longue et plusieurs niveaux de dosage (administrés par kg de poids corporel) en utilisant des extraits de plantes bien caractérisés avant que des recommandations puissent être faites en faveur du gingembre pour le traitement de routine des affections rhumatismales (Fajardo *et al.*, 2005).

Tableau 15: Applications des principaux constituants du gingembre. (Kiyama, 2020).

Chimique	Application (référence)
Monoterpène	
Cinéole	Anti-inflammatoire (Juergens, 2014) ; anti-inflammatoire, antioxydant (Seol and Kim,2016).
Citral	Parfum, additif alimentaire (Lalko and Api, 2008) ; hépatoprotecteur, anti-inflammatoire (Lai <i>et al.</i> , 2016)
Limonène	Anticancéreux, antiviral, anti-inflammatoire, antibactérien (Mukhtar <i>et al</i> 2018) ; dissolution des calculs biliaires, soulagement du reflux gastro-oesophagien, anticancéreux (Sun, 2007) ; anti-inflammatoire, antioxydant, antinociceptif, anticancéreux, antidiabétique, antihyperalgésique, antiviral, gastroprotecteur (Vieira <i>et al.</i> , 2018).
Linalol	Anti-inflammatory, anticancer, antihyperlipidemic, antimicrobial, antinoceptive, analgesic, anxiolytic, antidepressive, neuroprotective (Pereira <i>et al.</i> , 2018).
α/β-pinène	Saveur (vestermann <i>et al.</i> , 2017) ; cytogénétique, gastroprotecteur, anxiolytique, cytoprotecteur, anticonvulsivant, neuroprotecteur, antioxydant, antipancréatite, antihyperthermique (Salehi <i>et al.</i> , 2019).
Sesquiterpène	
β-élémane	Anticancéreux (Zhai <i>et al.</i> , 2010).
Farnèse	Solvant, émollient, vitamine, biocarburant (George <i>et al.</i> , 2015).
Zérumbone	anticancéreux (Prasannan <i>et al.</i> , 2012) ; antibactérien, parfum (Kitayama, 2011).

Tableau 16: Suite de tableaux 15. (Kiyama, 2020).

Phénolique	
Gingérol	anticancéreux (Oyagbemi <i>et al.</i> , 2010). Anticancéreux, anti-inflammatoire et antioxydant (Wang <i>et al.</i> , 2014) ; antioxydant, anticancéreux, anti-inflammatoire, antiangiogénèse, anti-invasion/métastase, antimicrobien, antifongique, neuroprotecteur, antiémétique, antihyperlipidémique (Mohd, 2016).
Shogaol	Antioxydant, anti-inflammatoire, anticancéreux, antiémétique (Kouet <i>et al.</i> , 2018), neuroprotecteur (Mohd and Makpol, 2019).
Paradol	anticancéreux (Almatroudi <i>et al.</i> , 2019) ; anti-inflammatoire, cardioprotecteur, neuroprotecteur (Choi <i>et al.</i> , 2018).
Zingérone	Anti-inflammatoire, antidiabétique, antidiarrhéique, antispasmodique, anticancéreux, antiémétique, simulant l'appétit, anxiolytique, antithrombotique, radioprotecteur, antimicrobien (Ahmadet <i>et al.</i> , 2015).
Diarylheptanoïde	
Curcumine	Antioxydant, antiulcéreux, anticancéreux, cardioprotecteur, antidiabétique, antipaludéen, antimicrobien, neuroprotecteur (Kocaadam and Şanlier, 2017) ; anticancéreux (Wang <i>et al.</i> , 2017)

Tableau 17: Deuxieme suite de tableaux 15 (Kiyama, 2020).

Autre (mélange de produits chimiques)	
Huile essentielle	Bactéricide, antiviral, fongicide, antiparasitaire, insecticide, antalgique, sédatif, anti-inflammatoire, spasmolytique, anesthésiant (Biliaet <i>et al.</i> , 2014) saveur, piquant (Kubra and Rao, 2012).
Extrait/poudre de gingembre	Anticancéreux (Shukla and Singh, 2007) ; anti-inflammatoire, cardioprotecteur, neuroprotecteur (Choiet <i>et al.</i> , 2018) neuroprotecteur, cardioprotecteur, antidiabétique (Mohd and Makpol, 2019).

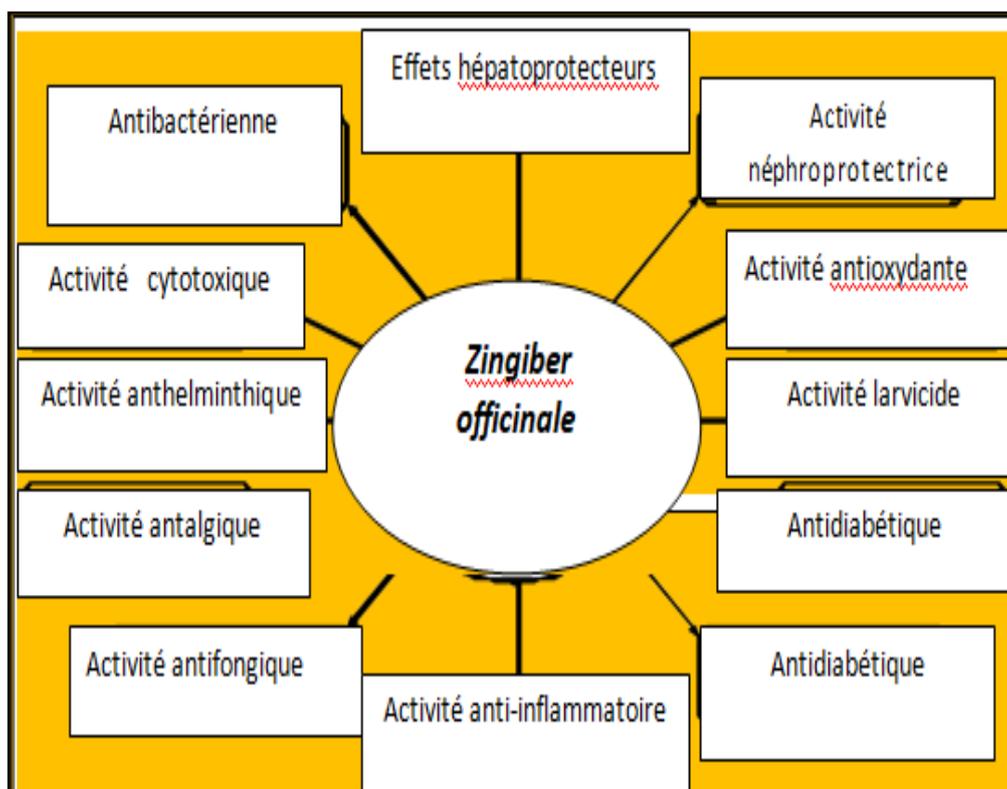


Figure 29: Propriétés médicinales du *Zingiber officinale*. (Kumar *et al.*, 2011).

2.3 Effet du *Peganumharmala* et *Zingiber officinale* sur la fertilité

2.3.1 *Peganumharmala*

2.3.1.1 Effet de l'évaporation des graines de plantes *Peganumharmala* sur la fertilité des rats blancs mâles traités avec le médicament Chlorpromazine

Cette étude comprend l'étude de l'effet de l'évaporation des graines de *Peganumharmala* sur l'hormone FSH, la LH, les concentrations de testostérone et le nombre de spermatozoïdes chez des rats mâles albinos *Rattus norvegicus* traités à la chlorpromazine. Les rats étaient âgés de (3-4) mois et pesaient (200-300) grammes. Le premier groupe était un témoin négatif de 10 rats qui ont été gavés avec de l'eau distillée et les 50 rats restants ont été gavés avec de la chlorpromazine (2 mg/kg de poids corporel) quotidiennement pendant six semaines. Les animaux traités ont été répartis en 4 groupes, chaque groupe étant constitué de 10 rats. Le contrôle positif a été traité avec du médicament uniquement, le deuxième groupe a été évaporé quotidiennement pendant une période de 7 jours, le troisième a été évaporé quotidiennement pendant une période de 14 jours, le quatrième groupe a été évaporé quotidiennement pendant une période de 21 jours et le cinquième groupe libéré pendant 30

jours sans traitement. Les résultats ont montré une diminution significative de la LH, de la FSH, de la concentration des hormones de testostérone et du nombre de spermatozoïdes dans un groupe traité avec le médicament chlorpromazine (groupe témoin positif) par rapport au groupe témoin négatif. De plus, les résultats démontrent que les rats d'évaporation avec des graines de *Peganumharmala* pendant 7, 14 et 21 jours entraînent une augmentation significative de la LH, de la FSH, de la concentration d'hormones de testostérone et du nombre de spermatozoïdes par rapport aux groupes positifs, tandis que la concentration d'hormones et le nombre de spermatozoïdes ne se sont pas rétablis. le niveau normal dans le groupe qui a été libéré pendant 30 jours sans traitement. De cette recherche, il est conclu que l'évaporation avec les graines de *Peganumharmala* provoque un réarrangement de l'activité sexuelle chez les rats traités à la chlorpromazine. (Al-Mushhadani et al., 2014).

2.3.1.2 Effet in vitro des alcaloïdes totaux de *Peganumharmala* sur la qualité des spermatozoïdes et le stress oxydatif de la semence de bélier épидидymaire

Depuis le 20e siècle, la consommation d'extraits de plantes connus pour leur riche source de composés bénéfiques a considérablement augmenté. Cependant, l'intérêt porté aux produits à base de plantes nécessite des recherches approfondies afin de s'assurer de leur innocuité, notamment sur le système reproducteur. De plus, il serait important d'établir des expériences sur les effets directs des extraits de plantes sur les performances des spermatozoïdes in vitro. Selon la littérature, de nombreux articles scientifiques ont montré une activité biologique significative de l'extrait de *P. harmala*(Bournineet al ., 2017 ;Kebbiet al., 2020).

En outre, (Hosseini et al. 2016) ont constaté que *Zingiber officinale* est associé à un effet bénéfique sur les fonctions reproductrices mâles chez le rat, ce qui a été confirmé par d'autres études sur l'augmentation de la quantité de sperme, motilité, testostérone et diminution des taux de malonhydialdéhyde. Il a également été observé que l'administration de gingembre peut augmenter de manière significative le taux de testostérone dans le plasma et stimuler la spermatogenèse. Bien que l'efficacité du gingembre en tant qu'agent antioxydant ait été exploitée chez les animaux, peu des recherches humaines ont été menées sur son activité sur les fonctions reproductrices masculines (Mares et al., 2012).

Selon Ramírez and aln (2009) observent que l'effet des extraits d'alcaloïdes de *P. harmala* sur les paramètres cinétiques, mesurés par le système CASA, du sperme épидидymaire de bélier pourraient être dus aux alcaloïdes β -carboline et à leur capacité à se lier aux récepteurs membranaires du sperme. Cette différence peut s'expliquer par la concentration des principes actifs dans les extraits de plantes et la nature des composés alcaloïdes (Page *et al.*, 2019).

Plusieurs articles scientifiques ont rapporté que le stress oxydatif provoque des modifications défectueuses des fonctions cellulaires (Rahman *et al.*, 2019). Il est généralement admis que les antioxydants ont montré leur capacité à réduire la production de radicaux libres, et leur addition aux spermatozoïdes pourrait améliorer les performances des spermatozoïdes (Khan *et al.*, 2017; Sapanidou *et al.*, 2014); un certain nombre d'études ont montré les effets biologiques des extraits alcaloïdes de *P. harmala*, notamment le pouvoir antioxydant sur le stress oxydatif chez les mammifères. Cela serait dû au fait que les alcaloïdes β -carboline de *P. harmala* peuvent agir sur le stress oxydatif.

Dans des études antérieures, il existe des effets de piégeage de la zingéronne du gingembre contre le RS intracellulaire (espèces réactives). Le gingembre contient également [6] du gingérol, du 8-gingérol, du 10-gingérol et du 12-gingérol, qui ont des propriétés antioxydantes similaires (Hegazy *et al.*, 2016). La modélisation animale a montré que le gingembre réduisait significativement la peroxydation lipidique induite et amplifiait les niveaux d'enzymes antioxydantes, la quantité et la qualité de sperme et glutathion sérique (Menezo *et al.*, 2014).

Dans une étude menée par Hafez en Grèce sur l'effet d'une combinaison de gingembre et de cannelle sur des rats diabétiques infertiles, une augmentation significative a été observée dans les paramètres du sperme et le comportement reproducteur en termes de paramètres du sperme, y compris le nombre, la motilité et la viabilité (Hafez, 2014). Une autre étude a été menée par Abo-Ghanema *et al* en utilisant la combinaison de gingembre et de L-carnitine pour traiter des rats infertiles. Les auteurs ont montré que cette combinaison augmentait le poids des testicules et des vésicules séminales, améliorait la qualité et la quantité de sperme (Nasimi *et al.*, 2016).

Cependant, dans une étude menée en 2012 par Al-Kadir Mares et Najam à l'Université de Tikrit, en Irak, une augmentation significative a été observée dans le nombre de spermatozoïdes chez les hommes infertiles après un traitement au gingembre. Dans cet essai clinique, 75 patientes infertiles ont été traitées par le gingembre. Il y avait une augmentation

significative du nombre de spermatozoïdes chez les hommes infertiles après le traitement au gingembre par rapport à avant le traitement. Cette incohérence peut être attribuée à la conception de leur étude. Leur étude a été réalisée en conception avant et après sans répartition aléatoire. Il est possible que leurs résultats aient été affectés par la valeur de base des paramètres du sperme et la régression à la moyenne. (Hosseini *et al.*, 2016).

Les données publiées antérieurement sur les effets des antioxydants sur la concentration, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes sont contradictoires. Les différences observées entre les études susmentionnées sont susceptibles d'être liées au type et à la dose d'antioxydant utilisé, aux caractéristiques du groupe de patients sous traitement et à la durée du traitement. (Hosseini *et al.*, 2016).

Selon les résultats de Yılmaz *et al.*, 2018), ils ont montré que la poudre de gingembre augmente le nombre de follicules antraux et le VEGF stromal ovarien à faible dose avec une courte durée et le VEGF endométrial à faible dose avec une longue durée. Ses résultats suggèrent des effets positifs du gingembre dans la folliculogénèse et l'implantation. Essentiellement, les résultats de cette étude soulignent l'importance du gingembre en tant qu'antioxydant pour supprimer l'accumulation de ROS et maintenir les niveaux physiologiques de radicaux libres pour le bon fonctionnement et l'homéostasie des cellules. Des études plus récentes devraient être conçues avec des doses, des intervalles et des paramètres différents pour montrer les effets exacts du gingembre sur le système reproducteur féminin avant la recommandation de routine pour les femmes infertiles d'obtenir une grossesse..(Yılmaz *et al.*, 2018).

Il a été démontré que le processus de congélation influence négativement la survie des spermatozoïdes et cause des dommages irréversibles aux spermatozoïdes, entraînant finalement une diminution du potentiel de fertilité. À cet égard, (Watson, 2000) ont indiqué que dans des conditions optimales, environ la moitié des spermatozoïdes mobiles peuvent survivre dans le processus de cryoconservation.

*** Effet d'extrait de gingembre sur la fertilité**

De nos jours, le rhizome de gingembre (*Zingiber officinale*) est appliqué dans le monde entier comme épice, ainsi qu'un composé antioxydant et androgène, comme précédemment

corroboré par des modèles animaux. (Stoilova *et al.*, 2007) ont montré que les principaux ingrédients actifs de *Z. officinale* sont le gingembre diol, le zingerone, les gingérols, le zingibrène et les shogaols, qui ont tous montré une activité antioxydante. De plus, (Singh *et al.*, 2008) ont rapporté que l'huile essentielle de gingembre a des effets protecteurs sur les dommages à l'ADN induits par H₂O₂ et peut agir comme un piègeur d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). (Merati and farshad, 2020).

(Khaki *et al.*, 2009) ont rapporté que l'administration de 50 mg/kg/rat et 100 mg/kg/rat de gingembre pendant vingt jours consécutifs significativement augmentation du pourcentage, de la viabilité et de la motilité des spermatozoïdes chez le rat Wistar mal. De nos jours, le rhizome de gingembre (*Zingiber officinale R.*, famille : *Zingiberaceae*), est utilisé dans le monde entier comme épice. Activité anti-oxydante (Sekiwa *et al.*, 2000) et anti-toxicité (.Amin and Hamza, 2006) de *Z. officinale* ont été signalés dans des modèles animaux. Tous les principaux ingrédients actifs de *Z. officinale*, tels que la zingérone, le gingerdiol, le zingibrène, les gingérols et les shogaols, ont une activité antioxydante. (Merati and farshad, 2020).

Une autre étude réalisée par (Sadeghi *et al.*, 2012) ont indiqué que les ingrédients actifs de l'extrait de gingembre sont principalement médiés par ses métabolites secondaires, tels que les composés phénoliques qui ont des activités antioxydantes. De toute évidence, ces composés phénoliques agissent comme des agents antioxydants pour la protection des spermatozoïdes contre les cryo-dommages en piégeant les anions superoxydes, les radicaux hydroxyles et/ou les espèces réactives de l'oxygène à radicaux non libres (peroxyde, H₂O₂), générés au cours du processus métabolique au sein du corps de l'être humain (Merati and farshad, 2020).

À ce jour, de nombreuses recherches ont été effectuées pour examiner les rôles bénéfiques de divers cryoprotecteurs, notamment le glycérol, le jaune d'œuf, les acides aminés, différents glucides et acides gras dans la protection des spermatozoïdes contre les effets néfastes de la cryoconservation (Barbas and Mascarenhas, 2007). À notre connaissance, la présente étude est la première recherche évaluant l'impact des extraits de gingembre et d'échinacée, en tant que molécules antioxydantes, sur l'amélioration de la qualité et de la survie des spermatozoïdes lorsqu'ils sont complétés par des prolongateurs de congélation. Étant donné que les spermatozoïdes épидидymaires présentent une plus grande résistance au choc froid par rapport aux spermatozoïdes éjaculés et ont un meilleur potentiel de fécondation lorsqu'ils sont utilisés *in vitro*, dans cette étude, ils ont utilisé des spermatozoïdes épидидymaires au lieu des spermatozoïdes éjaculés. (Merati and farshad, 2020).

CHAPITRE III :
ETUDE DE LA TOXICITE
DE *PEGANUM HARMALA*
ET DE *ZINGIBER*
OFFICINALE

1 Toxicité

1.1 Généralités

Il existe de nombreuses sortes de toxicités, selon la durée, la fréquence et la quantité de matières nocives auxquelles un individu est exposé. La toxicité aiguë, subaiguë et même chronique est une menace persistante pour l'homme (Bismuthet *al.*, 1987).

1.1.1 Toxicité aiguë

Les tests initiaux effectués sont généralement des tests de toxicité aiguë. Il s'agit d'un test dans lequel l'animal reçoit une seule dose élevée du médicament testé dans le but de déterminer le comportement de l'animal et la DL50 (représente la dose estimée qui cause la mort de 50 % d'une population de l'espèce exposée). Dans la plupart des cas, la détermination de la DL50 est la première étape dans la détermination des propriétés dangereuses d'une substance. (LeBlanc, 2010).

1.1.2 Toxicité subaiguë

Cela implique de déterminer les implications négatives de l'administration répétée de la dose étudiée. En général, le produit est administré une à deux fois par jour pendant une durée de 1 à 3 mois. (Frank, 1992).

Ces épreuves ont pour objet :

- Déterminer en évidence les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives à l'administration répétée de substances actives examinées.
- D'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.
- Déterminer en évidence les organes cibles.

1.1.3 Toxicité chronique

Il permet aux chercheurs de caractériser le profil toxicologique d'une substance chez l'animal après une exposition répétée et prolongée au-delà de 90 jours.

Les études de toxicité subaiguë et chronique ont des objectifs différents de ceux des études de toxicité aiguë les études chroniques sont

- Déterminer l'effet toxicologique de l'administration répétée d'un produit chimique testé sur des organes cibles.
- Établir des relations dose-réponse (concentration-effets) en utilisant divers indicateurs sur les gammes de dosage et les durées d'exposition choisies.
- Vérifier expérimentalement le niveau maximal de la dose qui ne favorise pas une toxicité apparente

eavecxposition répétée.

- Proposer un mécanisme de la toxicité du produit chimique (Frank, 1992).
- Demettre en évidence les organes cibles

1.2 Principaux organes cibles aux produits toxiques

1.2.1 Foie

Le foie murin, contrairement au foie humain, est anatomiquement polylobé : celui d'une souris adulte pèse environ 3 à 5 g (Koniaris *et al.*, 2003).

Il comporte cinq lobes : le lobe gauche, le lobe médian, le lobe droit et les deux lobes caudaux (ou Spiegel) (Figure). La souris, comme les humains, a une vésicule biliaire. Il sert de laboratoire principal du corps et effectue une variété d'activités métaboliques. Il participe au processus digestif par la production de bile d'une part, et d'autre part, il convertit l'apport intermittent de substances absorbées par le tube digestif en un flux continu de substances nutritives, assurant un apport approprié de principes nutritifs à l'organisme. En conséquence, le foie est vulnérable à diverses attaques, qui peuvent avoir des conséquences catastrophiques pour tout le corps. (Guillouzo *et al.*, 2007).

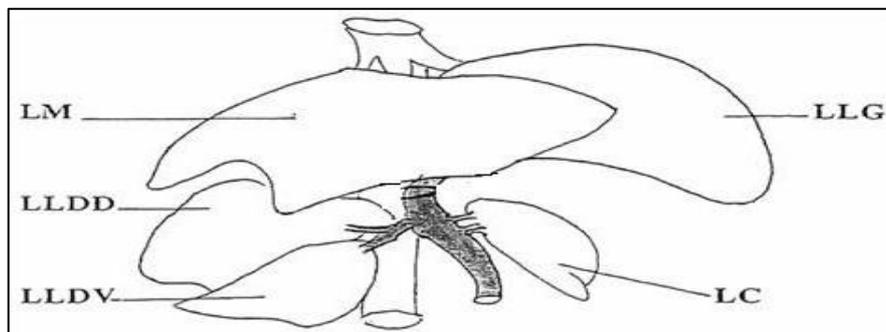


Figure 30: Macroscopic aspect of the liver. LM: median lobe; LLG: left lateral lobe; LLDD: dorsal right lateral lobe; LLDV: ventral right lateral lobe; CL: caudate lobe (Lorand *et al.*, 2000).

1.2.2 Hépatotoxicité

Le foie est le lieu principal des biotransformations xénobiotiques ; toute maladie hépatique altère le métabolisme et, par conséquent, la toxicité des xénobiotiques (Viala, 2007). L'hépatotoxicité fait référence à la capacité d'une substance à nuire au foie, indépendamment des processus impliqués.

Dans des situations plus graves, la toxicité se manifeste par une inflammation (hépatite) ou une nécrose (mort des cellules hépatiques). Lorsque la graisse s'accumule dans le foie, une stéatose hépatique se développe.

1.2.3 Les reins

La fonction la plus connue des reins est de purifier le corps en formant de l'urine grâce à un système de filtration et d'excrétion. Ils ont également une variété d'autres rôles vitaux, notamment la régulation de l'équilibre hydrique, électrolytique et acido-basique (pH), ainsi que des processus endocriniens comme la production d'érythropoïétine et de vitamine D. Il sert également aux activités endocriniennes primaires en tant que site de synthèse hormonale, ainsi qu'aux fonctions endocriniennes secondaires en tant que site d'action d'hormones générées ou déclenchées ailleurs (aldostérone, angiotensine II, vasopressine) (Newman *et al.*, 1999).

La coupe frontale d'un rein permet de distinguer, sous une capsule fibreuse lisse, le parenchyme rénal, composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne (Figure :23).

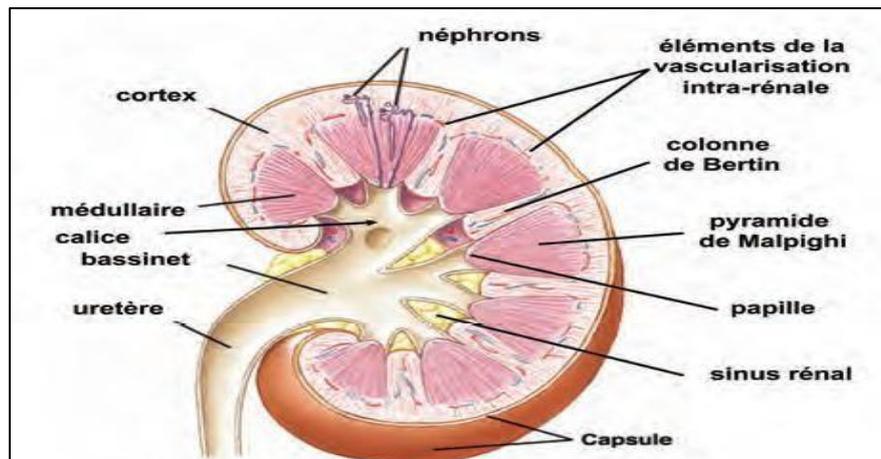


Figure 31: Coupe du rein (Bernard, 2013).

1.2.4 Néphrotoxicité

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, il se compose d'un glomérule, un tubule proximal, une boucle de Henle, un tubule distal, un tubule collecteur (Volker, 2003). Les néphrons permettent de réabsorber les substances nécessaires à l'organisme dans les bonnes proportions tout en excréant les déchets métaboliques et les ions en excès. Ceci produit l'urine, un liquide hautement concentré et spécialisé, dont la formation est obtenue suite à l'entrée en jeu de trois mécanismes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire.

Le rein est particulièrement vulnérable à plusieurs substances toxiques qui sont susceptibles de lui causer des dommages à différents sites et de perturber ainsi certaines de ses fonctions (Cronin and Henrich, 2005).

Toutes les zones du néphron sont potentiellement sujettes aux effets néfastes des toxiques de légères altérations biochimiques responsables de dysfonctionnements mineurs de la fonction rénale jusqu'à la mort cellulaire causée à l'insuffisance rénale (Frank, 1992).

1.3 Effets toxiques aigus et subaigus de l'extrait algérien de *Peganumharmala L.*

1.3.1 Toxicité aiguë

Dans cette étude, le CE a été administré par voie orale à 7 groupes de souris (10 souris des deux sexes dans chaque groupe) à des doses uniques de 0, 0,1, 0,5, 1, 3, 6 et 12 g/kg de poids corporel. Les changements de comportement et les signes de toxicité et/ou de mortalité des souris ont été surveillés directement après l'administration, périodiquement pendant les premières 24 heures (avec une attention particulière pendant les 6 premières heures), puis quotidiennement pendant une période totale de 14 jours (Tahraoui *et al.*, 2010). La valeur de la dose létale (LD50) a été déterminée en utilisant la méthode de Miller et Trainer (1944) selon (Randhawa, 2009).

Les résultats de l'étude de toxicité de l'EC administré par voie orale en doses uniques sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables et la létalité ont augmenté progressivement avec l'augmentation des doses orales de 0,1 à 12 g/kg. Certains effets indésirables, tels qu'hypoactivité, horripilation, tremblements, difficultés respiratoires, bradycardie, tremblements diffus et convulsions ont été observés immédiatement après l'administration. Ils étaient plus prononcés à des doses plus élevées (3, 6 et 12 g/kg) et persistaient jusqu'au décès. Les effets toxiques, la mortalité et la latence semblaient dépendre du sexe, les hommes étant plus sensibles que les femmes. Les données de toxicité aiguë ont indiqué que la valeur LD50 calculée de CE était de $2,86 \pm 1,17$ g/kg.

Tableau 18: Effets toxiques, mortalité et latence du CE administré par voie orale en une seule dose chez la souris des deux sexes (Rezzagui *et al.*, 2020).

Dose (g/kg)	Sexe	Décès (D/T)	Effets indésirables	Latence (h/mn)
0	M	0/5	Aucun	
	F	0/5	Aucun.	
0.1	M	0/5	Aucun	
	F	0/5	Aucun.	
0.5	M	0/5	Hypoactivité, horripilation, anorexie.	30 mn
	F	0/5	Hypoactivité	
1	M	1/5	Hypoactivité, horripilation, anorexie, bradycardie,	47h
	F	0/5	tremblements, difficultés respiratoires.	
3	M	3/5	Hypoactivité permanente, horripilation, anorexie,	3h -41h
	F	1/5	bradycardie, tremblements, difficultés respiratoires, dyspnée et convulsions.	
6	MF	4/5	Hypoactivité permanente, piloérection, anorexie,	2h -11h
		4/5	bradycardie, tremblements, difficultés respiratoires, dyspnée, convulsions, perte d'équilibre, spasmes musculaires, narcose avec périodes d'excitations occasionnelles conduisant au décès.	
12	MF	5/5	Hypoactivité permanente, piloérection, anorexie,	10mn -2
		5/5	bradycardie, tremblements, difficultés respiratoires, dyspnée, convulsions, perte d'équilibre, spasmes musculaires, narcose avec périodes d'excitations occasionnelles conduisant au décès.	

F:female;M:male;T:total;D:décès;h:heure ;mn:minute.

1.3.2 Études de toxicité subaiguë

1.3.2.1 Observations cliniques et poids corporel

L'administration orale quotidienne de CE pendant 28 jours consécutifs n'a produit aucun symptôme évident de toxicité ou de mortalité (Rezzagui *et al.*, 2020).

Tableau 19: Effet de l'administration orale subaiguë de CE sur le poids corporel (Rezzagui *et al.*, 2020).

SEMAINES	Control		Treated	
	Poids corporel (g)	Gain de poids (%)	Bodyweight (g)	Weight gain(%)
S1	33.58± 1.36	0.83±0.2	32.12±2.47ns	0.63±1.11 ns
S2	35.32± 1.15	1.73± 0.87	32.67±2.95ns	0.55±1.79 ns
S3	34.53± 0.84	0.95± 0.79	32.26±3.14ns	0.14±1.83 ns
S4	36.31± 1.46	2.73± 0.83	33.14±3.41ns	1.01± 0.75*

1.3.2.2 Effet de la CE sur les paramètres hématologiques et biochimiques

Les valeurs des paramètres hématologiques et biochimiques chez les animaux traités et témoins sont présentées dans les tableaux 3 et 4, respectivement. L'administration orale de CE pendant 28 jours consécutifs a provoqué une anémie avec une faible diminution significative de 23 % et 12 % des globules rouges et de l'hémoglobine, respectivement ($P < 0,05$). Cependant, une augmentation significative de 144 % ($P < 0,01$) des globules blancs a été observée dans le sang des animaux traités par rapport aux animaux témoins. De même que pour l'analyse hématologique, un changement significatif élevé a été observé dans le niveau d'UA, suivi d'un changement significatif dans les niveaux d'ALP et de bilirubine. En revanche, le traitement subaigu avec 285,8 mg/kg n'a pas montré de différences significatives au niveau des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT).

(Tableau 20). Par rapport à la valeur initiale, aucun changement significatif n'a été observé dans le poids corporel entre les animaux traités et les animaux témoins, à l'exception d'un léger gain de poids au cours de la semaine 4. (Rezzagui *et al.*, 2020).

Tableau 20: Effet de l'administration orale subaiguë de CE sur les paramètres biochimiques chez les animaux traités et témoins après 28 jours (Rezzagui *et al.*, 2020).

Paramètre	Control	Traité
Glucose(g/L)	1,34± 0,31	1,28±0,11 ns
ALAT(UI/L)	23,33± 6,66	27,2 ±3,83 ns
ASAT(UI/L)	152,33 ± 18,77	168±28,87 ns
PAL(UI/L)	42,7 ± 6,67	74,4 ±8,17 **
Créatinine(mg/L)	4,33± 0,57	4,5±1 ns
AU(mg/L)	12 ± 3,46	42,8 ±6,83***
TP(g/L)	70,15± 6,83	70,12±6,97ns
Bilirubine(mg/L)	1± 0,40	1,4± 0,2 *
TG(g/L)	1,07± 0,46	0,65±0,10 ns
Cholesterol(g/L)	1,08± 0,37	1,04±0,22 ns

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± ET (n = 8/groupe). *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; ns $p > 0,05$ par rapport au groupe témoin. ALAT : alanine amino-transférase, ASAT : aspartate amino-transférase, PAL : phosphatase alcaline, AU : acide urique, TP : protéines totales, TG : triglycérides.

Tableau 21: Effet de l'administration orale subaiguë de CE sur les paramètres hématologiques chez les animaux traités et témoins après 28 jours (Rezzagui *et al.*, 2020).

Paramètres	Contrôler	Traité
NGR($10^6/mm^3$)	9,51± 1,17	6,95± 1,34*
NGB($10^3/mm^3$)	3,15± 0,49	7,7±0,98**
Plaquettes ($10^3/mm^3$)	1513,5±516,89	1110,8±161,19ns
Hémoglobine (g/dL)	14,35± 0,35	12,5 ±0,7*
CCMH(g/dL)	30,75± 1,88	31,3 ±2,21 ns
VGM(μm^3)	56,86± 9,61	49,96±3,04ns
VPM(μm^3)	4,96± 0,43	5,07±0,40 ns

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± ET (n = 8/groupe). * p<0,05 ; **p<0,01 ; ns p > 0,05, par rapport au groupe témoin. NGR : nombre de globules rouges, NGB : nombre de globules blancs, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, VGM : volume globulaire moyen, VPM : volume plaquettaire moyen.

1.3.2.3 Analyse d'urine

L'analyse d'urine des paramètres d'urine tels que la gravité spécifique, le pH, le glucose, les protéines, l'acide uréique, la cétone, les leucocytes et le sang occulte, n'a révélé aucun changement après l'administration subaiguë, à l'exception d'un changement significatif des taux de glucose chez les animaux traités par rapport à les témoins (tableau 5). (Rezzagui *et al.*, 2020).

1.3.2.4 Effet du CE sur le poids relatif de l'organe

Les poids absolu et relatif des organes des animaux témoins et traités sont présentés dans le (tableau 23), Il n'y a pas eu modification du poids des organes à l'exception d'un léger changement significatif du poids relatif des reins des animaux traités par rapport aux témoins (Rezzagui *et al.*, 2020).

Tableau 22: Effet de l'administration orale subaiguë de CE sur les paramètres urinaires. (Rezzagui *et al.*, 2020).

Paramètre	Contrôler	Traité
Glucose(g/dL)	Négatif	100 ± 0.0

Tableau 23: Effet de l'administration orale subaiguë du CE sur le poids relatif des organes chez les animaux après 28 jours (Rezzagui *et al.*, 2020).

Organe	Contrôler		Traité	
	Poids des organes	Poids relatif des organes	Poids des organes	Poids relatif des organes
Foie	1.66± 0.17	5.33± 0.64	1.48± 0.22	5.13±0.49 ns
Reins	0.38± 0.03	1.21± 0.14	0.40± 0.06	1.39 ± 0.11*
Cœur	0.15± 0.00	0.5±0.04	0.15± 0.02	0.53±0.06 ns
Estomac	0.35± 0.07	1.14± 0.28	0.31± 0.05	1.09±0.15 ns
Rate	0.19± 0.02	0.62± 0.07	0.17± 0.05	0.59±0.12 ns
Poumons	0.24± 0.03	0.78± 0.08	0.24± 0.02	0.82±0.08 ns
Cerveau	0.46± 0.04	1.48± 0.15	0.44± 0.07	1.52±0.23 ns

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± ET (n = 8/groupe). * p < 0,01 ; ns p > 0,05 par rapport au groupe témoin

1.3.2.5 Effet de la CE sur la morphologie histologique du foie et des reins

L'examen histologique du foie et des reins a clairement montré que l'architecture cellulaire et tissulaire (lobulaire et tubulaire) des deux organes est bien conservée chez les animaux témoins et traités. Cependant, certaines fonctionnalités ont été prises en compte. L'observation microscopique a montré un foie normalmorphologie histologique dans le groupe témoin. Cependant, une congestion vasculaire et sinusoïdale discrète, des sinusoides dilatées et des lésions tissulaires ont été observées dans le tissu hépatique de certains animaux traités (Figure 32). De plus, l'administration subaiguë d'extrait de CE a révélé la présence d'une congestion vasculaire majeure, d'un infiltrat inflammatoire et d'une cytolysse chez certains animaux traités (Figure 33).

En conclusion, *P. harmala* pouvait être légèrement toxique selon les doses consommées dans la médecine populaire algérienne. Cependant, à des doses plus élevées et pour une exposition

de longue durée, les extraits de graines peuvent provoquer plusieurs toxicités hépatiques et néphritiques. (Rezzagui *et al.*, 2020).

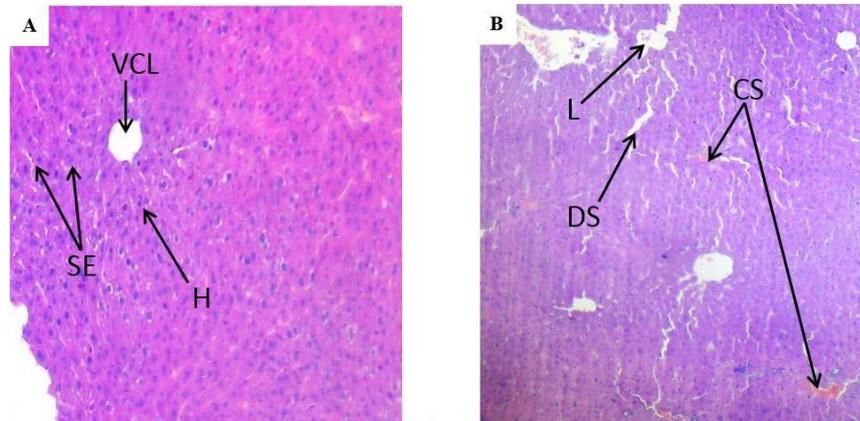


Figure 32: Effets du CE sur la morphologie histologique du foie. A) Groupe de contrôle. B) Groupe traité. VLC : veine centro lobulaire ; SE : étroit sinusoidal ; H : hépatocyte ; L : lésion tissulaire ; SD : dilatation sinusoidal ; SC : congestion sinusoidal (Rezzagui *et al.*, 2020).

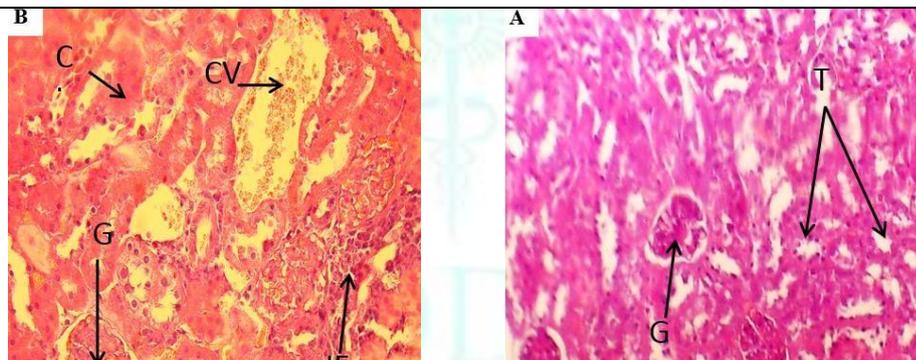


Figure 33: Effets du CE sur la morphologie histologique du rein. A) Groupe de contrôle. B) Groupe traité. G : glomérules ; T : tubule ; CV : congestion vasculaire ; SI : infiltrat inflammatoire (Rezzagui *et al.*, 2020).

1.4 Toxicité de gingembre

Le gingembre a été répertorié dans le document «Generally Recognized as Safe» (GRAS) de la FDA américaine. Une dose de 0,5 à 1,0 g de poudre de gingembre ingérée 2 à 3 fois pendant des périodes allant de 3 mois à 2,5 ans n'a provoqué aucun effet indésirable. Le British Herbal Compendium ne documente aucun effet indésirable du gingembre. La DL orale aiguë chez le rat de gingembre rôti est de 170 g/kg de poids corporel. Le gingembre sec est supérieur à 250 g/kg de poids corporel (kumar *et al.*, 2014).

1.4.1 Mécanisme de toxicité

Les agents antiémétiques actifs potentiels dans le rhizome du gingembre comprennent le shogaol et le gingérol. Une partie de l'activité anti-émétique peut résulter de la présence de gingerols, de 6 - shogaol et de galanolactone, qui inhibent la fonction des récepteurs 5 - HT 3 . Des études in vitro indiquent que ces composés ne sont pas des antagonistes compétitifs au niveau du récepteur 5- HT 3, et l'effet anti-émétique résulte probablement de la liaison de ces composés à un site modulateur distinct de la sérotonine.

1.4.2 Dose-réponse

La dose quotidienne typique de gingembre frais est d'environ 2 à 4 g (rhizome de 1,0 po/2,5 cm) ou 0,5 à 1,0 g de rhizome sec en poudre en 3 à 4 doses fractionnées. Il existe peu de données sur la toxicité du gingembre suite à l'ingestion de doses de gingembre dépassant les doses thérapeutiques habituelles. Un essai clinique a utilisé une dose unique de 10 g de gingembre en poudre administrée à des patients atteints de maladie coronarienne, mais l'étude n'a pas signalé d'effets indésirables. (Bordiaet al., 1997).

1.4.3 Toxicocinetique

1.4.3.1 Absorption

D'après des études in vitro, le produit déshydraté (c'est-à-dire le shogaol) subit une réversion presque complète en gingérol dans les conditions acides de l'estomac à la température du corps (37,0 °C/98,6 °F). Par conséquent, la déshydratation du gingérol en shogaol peut ne pas réduire la biodisponibilité du gingérol. (Bhattarai et al., 2001).

1.4.3.2 Biotransformation

Chez le rat, le 6 - gingérol subit une conjugaison, une oxydation ω - 1 et une oxydation β - au niveau de la chaîne latérale phénolique. La bile contient environ 48 % d'une dose de 6 - gingérol administrée par voie orale pendant plus de 60 heures, alors qu'environ 12 % apparaît dans l'urine sous forme de métabolites multiples (par exemple, acide vanillique, acide férulique, 9 - OH - 6 - gingérol) et (S)-(+)-6-gingérol. Il existe peu de données pharmacocinétiques sur le gingérol chez l'homme. (Nakazawa and Ohsawa, 2002).

1.4.3.3 Interactions médicamenteuses

Théoriquement, le gingembre peut augmenter le risque de saignement lorsqu'il est ingéré avec d'autres médicaments ou herbes qui affectent la coagulation. Étant donné que le gingembre peut inhiber la formation de thromboxanes et l'agrégation plaquettaire, l'utilisation concomitante d'anticoagulants n'est généralement pas recommandée, cependant, il n'y a aucune preuve claire que ces effets potentiels sont cliniquement pertinents. Dans une étude croisée ouverte à trois voies portant sur 12 volontaires sains recevant un prétraitement pendant 7 jours avec des doses standard de gingembre, il n'y a eu aucun effet significatif sur les paramètres de coagulation ou la pharmacocinétique de la warfarine. (Jiang *et al.*, 2005).

Les résultats comprenaient la mesure de l'agrégation plaquettaire, du rapport normalisé international (INR), de la liaison aux protéines de warfarine, des concentrations plasmatiques de warfarine et des concentrations de S - 7 - hydroxywarfarine dans l'urine. Un rapport de cas d'une femme de 76 ans sous traitement à long terme par phenprocoumone a associé le développement d'un INR élevé (> 10) et d'une épistaxis à l'utilisation de gingembre et de thé à base de poudre de gingembre. (Druth *et al.*, 2004).

Avant l'utilisation du gingembre, elle avait un INR stable et son INR est revenue dans la plage thérapeutique normale à la même dose de phenprocoumone après l'arrêt de l'utilisation du gingembre. D'autres interactions médicamenteuses potentielles comprennent un effet accru des hypoglycémifiants et des agents antihypertenseurs, et une diminution de l'efficacité de l'histamine 2 - bloquants (par exemple, la ranitidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, le lansoprazole). (Druth *et al.*, 2004).

1.4.4 Réponse clinique

Il y a peu de rapports de toxicité associés à l'utilisation du gingembre. L'exposition au gingembre est l'un des allergènes de contact les plus courants parmi les épices d'après les tests épicutanés. (Futrell and Rietschel, 1993)

La consommation de quantités excessives de gingembre peut provoquer une sédation. Les effets indésirables du gingembre au cours des essais cliniques comprennent les maux de tête, la diarrhée, l'inconfort abdominal, le reflux œsophagien et la somnolence (Boone and Shields, 2005). Bien que le nombre de sujets ait été limité, le suivi d'essais cliniques randomisés sur l'utilisation du gingembre pendant la grossesse n'a pas démontré une incidence accrue d'avortements spontanés, de mortinaissances, de décès néonataux, de faible poids à la

naissance ou d'anomalies congénitales, par rapport au groupe placebo (Vutyavanich *et al.*, 2001).

1.4.5 Test diagnostique

La combinaison de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec la détection par réseau de photodiodes UV et la spectrométrie de masse par électrospray permet la détection des constituants du gingembre et des extraits de gingembre. HPLC avec spectrométrie de masse ou spectroscopie par résonance magnétique nucléaire permet une détermination rapide du gingembre constituant sans purifier cation d'échantillon ou étalons synthétiques (Saha *et al.*, 2003).

La dégradation thermique et la déshydratation des composés de gingérol peuvent se produire lors de l'analyse par chromatographie en phase gazeuse, entraînant la formation d'aldéhydes aliphatiques, de zingérones et des composés de shogaol correspondants. La chromatographie liquide/ionisation par électrospray/spectrométrie de masse en tandem couplée à l'identification par détection par barrette de diodes est une alternative à la GC/MS pour l'analyse des composés apparentés au gingérol, en particulier pour les constituants thermiquement labiles. (Jiang *et al.*, 2005).

Au moins pendant le stockage à court terme, le gingérol et le shogaol sont relativement stables à température ambiante en l'absence d'acides ou de bases fortes. 19 L'huile essentielle de gingembre vieillie contient des quantités relativement élevées d' α - curcumène et de plus petites quantités de zingiberène. (Govindarajan, 1982).

1.4.6 Traitement

Il existe peu de données sur la toxicité associée à des quantités excessives de gingembre. Le traitement est de soutien.

1.4.7 Propriétés toxicologiques du gingembre

Le gingembre est généralement considéré comme un médicament à base de plantes sûr (Weidner and Sigwart, 2000). Un extrait de gingembre breveté EV.EXT 33 a été administré par gavage oral à des concentrations de 100, 333 et 1000 mg/kg, à trois groupes de 22 rats femelles gestantes du 6e au 15e jour de gestation. A titre de comparaison, un quatrième groupe a reçu le véhicule, l'huile de sésame. Le poids corporel et la consommation d'aliments et d'eau ont été enregistrés pendant la période de traitement. Les rats ont été sacrifiés au jour 21 de la gestation et examinés pour les paramètres standards de la performance de

reproduction. Les fœtus ont été examinés à la recherche de signes d'effets tératogènes et toxiques. La préparation au gingembre a été bien tolérée. Aucun décès ou effet indésirable lié au traitement n'a été observé. Le gain de poids et la consommation alimentaire étaient similaires dans tous les groupes pendant la gestation.(Weidner and Sigwart , 2001).

Les performances de reproduction n'ont pas été affectées par le traitement au gingembre. L'examen des fœtus à la recherche de modifications externes, viscérales et squelettiques n'a révélé aucun effet embryotoxique ni tératogène de la préparation de gingembre. Sur la base de ces résultats, il a été conclu que la préparation de gingembre EV.EXT 33, administrée à des rats gravides pendant la période d'organogenèse, n'a causé ni toxicité maternelle ni développementale à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel (Weidner and Sigwart , 2001).développementale à des doses quotidiennes allant jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel (Weidner and Sigwart , 2001).

A l'inverse, certains effets indésirables du gingembre ont été rapportés chez des rats gravides (Wilkinson, 2000). Du thé au gingembre (15 g/l, 20 g/l ou 50 g/l) a été administré dans les biberons de rats Sprague-Dawley gravides du jour 6 de la gestation jusqu'au jour 15 de la gestation, et ils ont été sacrifiés au jour 20. Les résultats de cette étude suggèrent que l'exposition in utero au thé au gingembre entraîne une augmentation de la perte précoce d'embryons avec une croissance accrue des fœtus survivants (Wilkinson, 2000). Bien que le gingembre ait été proposé comme une alternative sûre et efficace aux médicaments anti-émétiques conventionnels (Boone and Shields, 2005), il peut être prudent d'éviter d'utiliser le gingembre ou des composés qui en sont extraits pendant la grossesse chez les femmes, en attendant d'autres études (Marcus and Snodgrass ,2005).

Certains effets indésirables mineurs ont été associés à l'utilisation du gingembre chez l'homme. Dans un essai clinique impliquant 12 volontaires sains ayant reçu du gingembre par voie orale à une dose de 400 mg de gingembre (3 fois par jour pendant deux semaines). Le gingembre peut provoquer des brûlures d'estomac et, à des doses supérieures à 6 g, peut agir comme un irritant gastrique. L'inhalation de poussière de gingembre peut provoquer une allergie médiée par les IGE (Chrubasik *et al.*, 2005).

1.4.8 Toxicité aiguë

L'extrait oral (solvant 80 % d'éthanol) à 2,5 g/kg n'a pas été associé à la mortalité chez la souris. Deux animaux sur 10 souffraient de diarrhée légère. Des doses de 3 et 3,5 g/kg ont causé respectivement 20 % et 30 % de mortalité dans les 72 h suivant l'administration. La

DL50 orale aiguë chez le rat et la DL50 cutanée aiguë chez le lapin de l'huile de gingembre dépassaient 5 g/kg de poids corporel (Anonyme, 2003a).

1.4.9 Effets indésirables

Le gingembre peut causer des brûlures d'estomac (Anonyme, 2003b). En quantités supérieures à 6 g, le gingembre peut agir comme un irritant gastrique (Desai *et al.*, 1990). L'inhalation de poussière de gingembre peut provoquer une allergie médiée par les IGE (Van Toorenenbergen and Dieges, 1985).

CONCLUSION

D'après notre recherche bibliographique, la plante *Peganum harmala*, appartient à la famille de *Zygophyllacées*, est l'une des plantes la plus importante dans la flore algérienne et la plus utilisée par les thérapeutes traditionnels. Pour le Gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*), appartient à la famille de *Zingiberaceae*, une plante tropicale et très adaptée pour pousser également dans les zones subtropicales très utilisée aussi par les thérapeutes traditionnels.

D'après les travaux antérieurs, les tests phytochimiques de harmala indiquent la présence de glucides et plusieurs types d'acides gras et acides aminés, et aussi la présence des alcaloïdes, des stérols et triterpènes et d'autres molécules. Pour le Gingembre indiquent la présence des acides aminés, Phosphate de pentose, Polyamines, Purine et pyrimidine, Shikimate et aussi Monoterpènes, Sesquiterpènes, Phénols, Diarylheptanoïdes.

Les métabolites secondaires de harmala et Gingembre sont à l'origine des effets pharmacologiques intéressants pour cela différentes activités biologiques ; antioxydantes, antibactériennes, antifongiques, antitumorales, Effets sur les nausées et les vomissements, la tension artérielle. Différents extraits de Harmala et Gingembre ont été examinés, permettant de justifier et de confirmer les indications thérapeutiques traditionnelles. Ces activités importantes mais variables sont en relation avec la composition structurale des différents constituants qu'ils contiennent.

Pour la fertilité, l'exposition à l'encens des graines d'Harmala entraîne une augmentation de l'efficacité des hormones sexuelles, de la testostérone et du nombre de spermatozoïdes, ce qui signifie que l'Harmala est utile pour augmenter la fertilité masculine. Quant aux femmes, il n'y a pas d'études qui prouvent ou nient l'efficacité de Harmala pour augmenter la fertilité. Pour Gingembre Plusieurs études ont prouvé que le gingembre a une grande capacité à augmenter la fertilité

La toxicité aiguë et subaiguë de harmala montrent que ces alcaloïdes agissent sur la masse relative des quelques organes, et perturbent aussi quelques paramètres hématologiques et biochimiques liés à la fonction hépatique et rénale surtout chez les souris femelles. L'observation histologique met en évidence des altérations hépatiques (surcharge hépatocytaires, congestion sanguine) et rénales (congestion sanguine).

Quant au gingembre, les études ont montré qu'il ne contient pas de toxicité significative.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- **Aagaard J. E., Krutovskii K. V., Strauss S. H.** 1998. RAPDs and allozymes exhibit similar levels of
- **Afzal M, Al-Hadidi D, Menon M, Pesek J, Dhami MS.** 2001 diversity and differentiation among populations and races of Douglas-fir. *J. Heredity* 11: 69-78.
- **Abbott, L. B., Lepak D, David, L. D. (2007).** Vegetative and Reproductive Phenology of African Rue (*Peganum harmala*) in the Northern Chihuahuan Desert. *The South Western Naturalist*, 52(2): 209– 218.
- **Abderrahman S.** 1996. *Cytobios.* 90(362-363):171-4.
- **Abdullah N, Saat NZM, Hasan HA, Budin SB, Kamaralzaman S.,** 2004. Protective effect of the ethanol extract of *Zingiber officinale* Roscoe on paracetamol induced hepatotoxicity in rats, *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia.* 2(2): 85-95.
- **Achour S, Aadi H , Turcent A, Banani A, Mokhtari A, Soulaymani A, Soulaymani**
- **Adrian J, Frangne R.** 1991. *L'ascience Alimentaire de A à Z*, Ed Lavoisier, Paris.
- **Ginger: an ethno-medical, chemical and pharmacological review.** *Drug Metab Drug Interact.* 18(3–4):159–190.
- **Agarwal M, Shrivastav N, Padh H.** 2008. Advances in molecular marker techniques and their applications in plant sciences. *Plant Cell Rep* 27:617–631. doi:10.1007/s00299-008-0507-z.
- **Ahmad B, Rehman MU, Amin I, Arif A, Rasool S, Bhat SA,** 2015. A review on pharmacological properties of zingerone (4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2- butanone). *Sci World J.* 2015:816364.
- **Ajith TA, Nivitha V, Usha S.** 2007. *Zingiber officinale* Roscoe alone and in combination with α -tocopherol protect the kidney against cisplatin-induced acute renal failure, *Food and Chemical Toxicology.* 45(6): 921-927.
- **Akbar MU, Rehman K, Zia KM, Qadir MI, Akash MSH, Ibrahim M.** 2018. Critical review on curcumin as a therapeutic agent: from traditional herbal medicine to an ideal therapeutic agent. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 28(1):17–24.
- **Alakali J, Irtwange SV, Satimehin A.** 2009. Moisture adsorption characteristics of ginger slices. *Revista Ciència Technol Aliment.* 29(1):155–164.
- **Al-Amin ZM, Thomson M, Al-Qattan KK, Peltonen-Shalaby R, Ali M.** 2006. Antidiabetic and hypolipidaemic properties of ginger (*Zingiber officinale*) in streptozotocin-induced diabetic rats, *British Journal of Nutrition.* 96: 660- 666.
- **Almatroudi A, Alsahli MA, Alrumaihi F, Allemailem KS, Rahmani AH.** 2019. Ginger: a novel strategy to battle cancer through modulating cell signalling pathways: a review. *Curr Pharm Biotechnol.* 20(1):5–16.
- **Al-Shamma A, Drake S, Flynn D, Mitscher L, Park Y, Rao G.** 1981. *J nat prod.* 44(6):745-7.
- **Al-Suhaimi EA, Al-Riziza NA, Al-Essa RA.** 2011. Physiological and therapeutical roles of ginger and turmeric on endocrine functions. *Am J Chin Med.* 39(2):215–31.
- **Al-Suhaimi EA, Al-Riziza NA, Al-Essa RA.** 2011. Physiological and therapeutical roles of ginger and turmeric on endocrine functions. *Am J Chin Med.* 39(2):215–31.
- **Amin. A, A.E.A. Hamza.** 2006. Effects of Roselle and Ginger on cisplatin-induced reproductive toxicity in rats, *Asian J. Androl.* 8 : 607–612, [https://doi.org/ 10.1111/j.1745-7262.2006.00179.x](https://doi.org/10.1111/j.1745-7262.2006.00179.x).
- **Anonymous.** 2003. *Zingiber officinale* (ginger). *Alternative Med. Rev.* 8, 331–335.
- **Anonymous.** 2003. *Zingiberis rhizome.* In: *ESCOP Monographs.* Thieme Press Stuttgart, New York. pp. 547–553.
- **Arab Radhia.** 2008. Effet insecticide des plantes melia azedarach l. et *Peganum Harmala* L.
- **Arruda APN, Zhang Y, Gomaa H, Bergamaschi CC, Guimaraes CC, Righesso LAR.** 2019. Herbal medications for anxiety, depression, pain, nausea and vomiting related to preoperative surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 9(5):e023729.
- **Arshad N, Neubauer C, Hasnain S, Hess M.** 2008. *Poult Sci.* 87(2):240-9.
- **Arshad N, Zitterl-Eglseer K, Hasnain S, Hess M.** 2008. *Phyther Res.* 22(11):1533-8.
- **Asgarpanah J, Ramezanloo F.** 2012. Chemistry, pharmacology and medicinal properties of

- **Asha B, Krishnamurthy KH, Devaru S., 2011.** Evaluation of anti hyperglycaemic activity of *Zingiber officinale* (Ginger) in albino rats, *J Chem Pharm Res*, 3(1), 452- 456.
- **Astulla A, Zaima K, Matsuno Y, Hirasawa Y, Ekasari W, Widnyawaruyanti A. 2008.** Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities. *Journal of Natural Medicines*, 62(4), 470e472.
- **Badreldin H. Ali .a, Gerald Blunden. b, Musbah. O, Tanira a, Abderrahim Nemmar. C. 2008.** Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research, *Food and Chemical Toxicology* 46 :409–420.
- Baghbahadorani FK, Miraj S. 2016. *Electron Physician.*;8(5):2436
- **Baghshahi H, Riasi A, Mahdavi AH, Shirazi A. 2014.** Antioxidant effects of clove bud (*Syzygium aromaticum*) extract used with different extenders on ram spermatozoa during cryopreservation. *Cryobiology*. 69(3): 482-487.
- **Baliga MS, Haniadka R, Pereira MM, D'Souza JJ, Pallaty PL, Bhat HP. 2011.** Update on the chemopreventive effects of ginger and its phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr.*51(6):499–523.
- **Bardakci F. 2001.** Random amplified polymorphic DNA (RAPD) markers. *Turk J Biol* 25:185–196.
- **Bartels EM, Folmer VN, Bliddal H, Altman RD, Juhl C, Tarp S. 2015.** Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthr Cartil.* 23(1):13–21.
- **Benarous K, Bombarda I, Iriepa I, Moraleda I, Gaetan H, Linani A. 2015.** *Bioorg Chem.* 62:1-7.
- **Bencheikh R. 2012.** Intoxication au *Peganum harmala* L. et grossesse : deux observations
- **Bennett M. D, Smith J. B. 1991 .**Nuclear DNA amounts in angiosperms. *Philos. Trans. R. Soc. London B*334, 309-345.
- **Bensalem S, Soubhye J, Aldib I, Bournine L, Nguyen AT, Vanhaeverbeek M, et al. J . 2014.** *ethnopharmacol.* 154(2):361-9.
- **BernardL.2013.** Physiologie ureinetbases physiopathologiques des maladies rénales.
- **Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Hmamouchi M, Khalil A. J. 2006.** *Pharm Pharmacol.* 58(7):967-74.
- **Bhattarai S , Tran VH , Duke CC. 2001.** The stability of gingerol and shogaol in aqueous solutions . *J Pharm S.* 90 : 1658 – 1664 .
- **Bilia AR, Guccione C, Isacchi B, Righeschi C, Firenzuoli F, Bergonzi MC. 2014.** Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014:651593.
- **Biradar S, Joshi H, Tarak K. Pak J. 2013.** *Biol Sci.*;16(23):1687.
- **Bismuth C, Baud F, Fréjaville PP, Garnier R. 1987.** *Toxicologie clinique.* Flammarion Médecine Sciences, Paris pp:956.
- **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, editors. 2000.** Herbal medicine: expanded Commission E monographs. Austin (TX): American Botanical Council; Newton (MA): Integrative Medicine Communications; P. 153–159.
- **Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. 2007.** International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 22:1506–12.
- **Boone SA, Shields KM. 2005.** Treating pregnancy - related nausea and vomiting with ginger . *Ann Pharmacother.* 39: 1710 – 1713.
- **Bordia A , Verma SK , Srivastava KC. 1997.** Effect of ginger (*Zingiber offi cinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease . *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 56: 379 – 384.
- **Bournine L, Bensalem S, Fatmi S, Bedjou F, Mathieu V, Iguer-Ouada M. 2017.** Evaluation of the cytotoxic and cytostatic activities of alkaloid extracts from different parts of *Peganum harmala* L. (*Zygophyllaceae*). *Eur J Integr Med.* 9:91-96.

- **Bruneton J.** 1993. Pharmacognosie et Phytochimie des Plantes médicinales. 2^{ème} Ed Lavoisier Paris.
- **Bruneton J.** 1999. Pharmacognosie. Phytochimie, Plantes médicinales. 3^{ème} Ed Lavoisier Paris, 199-388p.
- **Bukhari N, Choi J. H, Jeon C. W, Park H. W, Kim W. H, Khan M.** 2008. Phytochemical studies of the alkaloids from *Peganum harmala*. *Applied Chemistry*, 12, 101e104.
- **Carrasco FR, Schmidt G, Romero AL, Sartoretto JL, Caparroz-Assef SM, Bersani Amado CA, Cuman RK.** 2009. Immunomodulatory activity of *Zingiber officinale* Roscoe, *Salvia officinalis* L. and *Syzygium aromaticum* L. essential oils: evidence for humor- and cell-mediated responses. *J Pharm Pharmacol.* 61(7): 961-967.
- **Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasettagool C.** 2006. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*; 194:95Y99.
- **Chan EWC, Lim Y, Wong S.** 2009. Effects of different drying methods on the antioxidant properties of leaves and tea of ginger species. *Food Chem.* 113:166–172.
- **Chang WP, Peng YX.** 2019. Does the oral administration of ginger reduce chemotherapy-induced nausea and vomiting? A meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Cancer Nurs.* 42(6):E14–23.
- **Chen CX, Barrett B, Kwekkeboom KL.** 2016. Efficacy of oral ginger (*Zingiber officinale*) for dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 6295737.
- **Chung M.J, Chung C.K, Jeong Y, Ham S.S.** 2010. Anticancer activity of subfractions containing pure compounds of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract in human cancer cells and in Balbc/c mice bearing Sarcoma-180 cells. *Nutrition Research and Practice*, 4, 177e182.
- **Chwalisz K, Garfield RE.** 2000. Role of nitric oxide in implantation and menstruation. *Hum Reprod.* 15 (3):96-111.
- **Comhaire FH.** 1987. World Health Organization Task Force on the Diagnosis and Treatment of Infertility. Towards more objectivity in diagnosis and management of male fertility: results of a World Health Organization Multicentre Study. Oxford: Blackwell Scientific
- **Condorelli RA, La Vignera S, Giacone F, Iacoviello L, Vicari E, Mongioi L.** 2013. In vitro effects of nicotine on sperm motility and bio-functional flow cytometry sperm parameters. *Int J Immunopathol Pharmacol.*
- **Crawford C, Boyd C, Paat CF, Meissner K, Lentino C, Teo L.** 2019. Dietary ingredients as an alternative approach for mitigating chronic musculoskeletal pain: evidence-based recommendations for practice and research in the military. *Pain Med.* 20(6):1236–47.
- **Crichton M, Marshall S, Marx W, McCarthy AL.** 2019. Isenring E. Efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) in ameliorating chemotherapy-induced nausea and vomiting and chemotherapy-related outcomes: a systematic review update and metaanalysis. *J Acad Nutr Diet.* 119(12):2055–68.
- **Cronin RE, Henrich WL.** 2005. Toxic Nephropathies, in Hillal G, Albert C, Vallee M. Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité. *Ann. Biol. Clin. Québec* 42(3):29.
- **Dang T.T.T, Onoyovwi A, Farrow S.C, Facchini P.J.** 2012. Biochemical genomics for gene discovery in benzyloisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy and related species, in: D.A. Hopwood (Ed.), *Natural Product Biosynthesis by Microorganisms and Plant.* pp. 231–266.
- **Das A, Kesari V, Satyanarayana VM .** 2011. Genetic relationship of *Curcuma* species from Northeast India using PCR-based markers. *Mol Biotechnol* 49:65–76. doi:10.1007/ s12033-011-9379-5.
- **Das A. B., Mukherjee A. K., Das P.** 2001. Molecular phylogeny of *Heritiera aiton* (Sterculiaceae), a tree mangrove: variation in RAPD markers and nuclear DNA content. *Botanical J. Linn. Soc.* 136, 221-229.
- **De Lima RMT, Dos Reis AC, de Menezes APM, Santos JVO, Filho JWGO, Ferreira JRO.** 2018. Protective and therapeutic potential of ginger (*Zingiber officinale*) extract and [6]-gingerol in cancer: a comprehensive review. *Phytother Res.* 32(10):1885–907.
- **Decreane, L. P. R; Delact, J. and Smets, E. F.** 1996. Morphological studies of Zygophyllaceae II. The floral development and vascular anatomy of *Peganum harmala*. *Amer. J. Bot.*, 83: 201 – 215.
- **Derakhshanfar A, Mirzaei M.** *Onderstepoort J Vet Res.*;75(1):67-72.

- **Desai, H.G., Kalro, R.H., Choksi, A.P.. 1990.** Effect of ginger & garlic on DNA content of gastric aspirate. *Indian J. Med. Res.* 92: 139–141.
- **Dewick PM. 2002.** Medicinal Natural Products, A Biosynthetic Approach. 2nd Ed, John Wiley & Sons Ltd, 346 p.
- **Donipati P, Sreeramulu SH. 2015.** Relationships among six medicinal species of Curcuma assessed by RAPD markers. *Int J Recent Sci Res* 6(8):5909–5912. ISSN: 0976-3031.
- **Doveri S, Powell W, Maheswaran M, Lee D. 2007.** Molecular markers- history, features and application. In: Kole C, Abbott AG (eds) *Molecular Markers—History*, Science Publishing Group, New York, p 23–67. www.scipub.net/botany/principlespractices-plant-genomics.html.
- **Druth P, Brosi E, Fux R, Monke K, Gleiter CH. 2004.** Ginger - associated overanticoagulation by phenprocoumon. *Ann Pharmacother.* 38: 257 – 260.
- **Dube A, Misra P, Khaliq T, Tiwari S, Kumar N, Narender T. 2011.** Therapeutic Potential of Harmala (*Peganum harmala* L.) Seeds with an Array of Pharmacological Activities. *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*, 601–609. doi:10.1016/b978-0-12-375688-6.10071-4
- **El Gendy MA, El-Kadi AO. 2009.** *Drug metab lett.* 3(4):212-6.
- **El Gendy MA, Somayaji V, El-Kadi AO. 2010.** *Planta med.* 76(07):671-7.
- **El-Dwairi QA, Banihani SM. 2007.** *Neuro Endocrinol Lett.* 28(3):305-10.
- **Elzebroek ATG, Wind K. 2008.** *Guide to cultivated plants.* Oxfordshire (UK): CAB International Wallingford; p. 276–279.
- **Erasmus N, Solomon MC, Fortuin KA, Henkel RR. 2012.** Effect of *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat ali) extract on human spermatozoa in vitro. *Andrology.* 44(5): 308-314.
- **Evers JL. 2002.** Female subfertility. *Lancet*;360:151–9.
- **Ezeonu CS, Egbuna PAC, Ezeanyika LUS, Nkwonta CG, Idoko ND. 2011.** Antihepatotoxicity studies of crude extract of *Zingiber officinale* on CCl₄ induced toxicity and comparison of the extract's fraction D hepatoprotective capacity, *Research Journal of Medical Sciences.* 5(2): 102-107.
- **Fajardo M, DiCesare P. 2005.** Disease-modifying therapies for osteoarthritis. *Drugs Aging.* 22:141Y161.
- **Fan B, Liang J, Men J, Gao F, Li G, Zhao S. 1997.** *Trop Anim Health Prod.* 29(4):77S-83S.
- **Fan ZR, Yao XS. 1992.** Studies on the constituents and pharmacological effects of *Peganum*.
- **Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A. J. 2008.** *Ethnopharmacol.* 115(3):449-54. *Fitoterapia.* 71: 50-54.
- **Franck C L. 1992.** Toxicologie donnees generales, procedures d'evaluation, organes cibles, evaluation du risque. (ed.). Masson pp: 177, 179
- **Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD. 2008.** A case of β -carboline
- **Futrell JM, Rietschel RL. 1993.** Spice allergy evaluated by results of patch tests. *Cutis*; 52: 288 – 290.
- **Galarreta B. C, Sifuentes R, Carrillo A. K, Sanchez L, Amado Mdel R, Maruenda H. 2008.** The use of natural product scaffolds as leads in the search for trypanothione reductase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 1e6, 6689e6695.
- **Gao D, Zhang Y, 2010.** Comparative antibacterial activities of crude polysaccharides and flavonoids from *Zingiber officinale* and their extraction, *AJTM*, 5(6), 235-238.
- **George KW, Alonso-Gutierrez J, Keasling JD, Lee TS., 2015.** Isoprenoid drugs, biofuels, and chemicals—artemisinin, farnesene, and beyond. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 148:355–89.
- **Gharagozloo P, Gutierrez-Adan A, Champroux A, Noblanc A, Kocer A, Calle A. 2016.** A novel antioxidant formulation designed to treat male infertility associated with oxidative stress: promising preclinical evidence from animal models. *Hum Reprod.* 31: 252-262.
- **Ghayur M, Gilani A, Afridt M, Houghton P. 2005.** Cardiovascular effects of ginger aqueous extract and its phenolic constituents are mediated through multiple pathways. *Vascul Pharmacol.* 43:234Y241.
- **Ghayur M, Gilani A. 2005.** Ginger lowers blood pressure through blockage of voltage-dependent calcium channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 45:74Y80.

- Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). (n.d.). Medical Toxicology of Natural Substances. 482–487. doi:10.1002/9780470330319.ch68
- **Glasby, J.S. 1978.** Encyclopedia of the alkaloids. London, UK: Plenum Press. 1367.
- **Göbel. Annalen 1841;38:363.**
- **Goel N, Singh N, Saini R. 2009.** Efficient in vitro multiplication of Syrian rue (*Peganum harmala* L.) using 6-benzylaminopurine pre-conditioned seedling explants. *Nature Sciences*, 7(7), 129e134.
- **Gonzalez-Marin C, Gosalvez J, Roy R. Types. 2012.** causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci.* 13: 14026-14052.
- **Goulaõ L, Oliveira CM. 2001.** Molecular characterisation of cultivars of apple (*Malus domestica* Borkh.) using microsatellite (SSR and ISSR) markers. *Euphytica* 122:81–89. doi:10.1023/A:1012691814643.
- **Govindarajan VS. 1982.** Ginger — chemistry, technology, and quality evaluation: part 1. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 17: 1 – 96.
- **Grazul-Bilska AT, Navanukraw C, Johnson ML, Arnold DA, Reynolds LP, Redmer DA,. 2006.** Expression of endothelial nitric oxide synthase in the ovine ovary throughout the estrous cycle. *Reproduction*;132:579-87.
- **Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. 2005.** Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl.* 26: 349-353.
- **Gregory P, Sperry M, Wilson A . 2008.** Dietary supplements for osteoarthritis. *Am Fam Physician.*;77:177Y184.
- **Grzanna R, Lindmark L, Frondoza C .2005,** Ginger-an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory action. *J Med Food.* 8:125Y132.
- **Gual-Frau J, Abad C, Amengual MJ, Hannaoui N, Checa MA, Ribas-Maynou J. 2015.** Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil*; 18: 225-229.
- **Guillouzo A, Corlu A, Aninat C, Glaise D, Morel F, Guguen-Guillouzo C. 2007.**The human hepatoma HepaRG cells: a highly differentiated model for studies of liver metabolism and toxicity of xenobiotics. *Chem. Biol. Interact*168:66–73.
- **Habib SHM, Makpol S, Hamid NAA, Das S, Ngah WZW, Yusof YAM. 2008.** Ginger extract (*Zingiber Officinale*) has anti-cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma rats, *Clinics.* 63(6): 807-813.
- **Hajra, P. K., Nair, V. J. and Daniel, P. 1997.** Flora of India. Vol. 4, Botanical Survey of India, Calcutta
- **Halo Jr M, Massanyi P, Gren A, Lasak A, Slanina T, Ondruska L. 2019.** Time and dose-dependent effects of *viscum album quercus* on rabbit spermatozoa motility and viability in vitro. *Physiol Res.* 68(6): 955-972. doi: 10.33549/physiolres.934223
- **Hamden K, Masmoudi H, Ellouz F, ElFeki A, Carreau S. J. 2007.** *Environ Biol.* 29(1):73.
- **Hartmann M. 1998.** Plant sterols and the membrane environment. *Trends in Plant Science*, 3(5), 170–175. doi:10.1016/s1360-1385(98)01233-3.
- **Hasani H, Arab A, Hadi A, Pourmasoumi M, Ghavami A, Miraghajani. 2019.** Does ginger supplementation lower blood pressure? A systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Phytother Res.* 33(6):1639–47.
- **Hegazy AMS, Mosaed MM, Elshafey SH, Bayomy NA, 2016.** 6-gingerol ameliorates gentamicin induced renal cortex oxidative stress and apoptosis in adult male albino rats. *Tissue Cell* 2016. 48: 208-216.
- **Herraz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán, V. J, Guillén H. 2010.** Beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food.Chem.Toxicol* 48(3): 839-45.
- **Hu T, Fan B, Liang J, Zhao S, Dang P, Gao F. 1997.** *Trop Anim Health Prod.* 29(4):72S-6S.

- **Huang CC, Lin DPC, Tsao HM, Cheng TC, Liu CH, Lee MS. 2005.** Sperm DNA fragmentation negatively correlates with velocity and fertilization rates but might not affect pregnancy rates. *Fertil Steril*; 84(1): 130- 140.
- **Huang FY, Deng T, Meng LX, Ma XL. 2019.** Dietary ginger as a traditional therapy for blood sugar control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 98(13):e15054.
- **Huang H, Layne D. R., Kulisiak T. L. 2000.** RAPD inheritance and diversity in pawpaw (*Asimina triloba*). *J. Am. Soc. Hortic. Sci.* 125, 454-459.
- **Im J.H, Jin Y.R, Lee J.J, Yu, J.Y, Han X.H, Im S.H. 2009.** Antiplatelet activity of beta-carboline alkaloids from *Peganum harmala*: a possible mechanism through inhibiting PLCgamma2 phosphorylation. *Vascular Pharmacology*, 50, 147e152.
- **Iqbal Z, Nadeem QK, Khan MN, Akhtar MS, Waraich FN. 2001.** In vitro anthelmintic activity of *Allium sativum*, *Zingiber officinale*, *Curcubita mexicana* and *Ficus religiosa*, *Int J Agri Biol.* 3(4): 454-457.
- **Ismail, N. A., Rafii, M. Y., Mahmud, T. M. M., Hanafi, M. M., & Miah, G. 2016.** *Molecular markers: a potential resource for ginger genetic diversity studies. Molecular Biology Reports.* 43(12): 1347–1358. doi:10.1007/s11033-016-4070-3 .
- **Jalil Hosseini M.D., Azar Mardi Mamaghani M.Sc., Hani Hosseinifar Ph.D., Mohammad Ali Sadighi Gilani M.D., Farid Dadkhah M.D., Mahdi Sepidarkish Ph.D. 2016.** The influence of ginger (*Zingiber officinale*) on human sperm quality and DNA fragmentation: A double-blind randomized clinical trial, *Int J Reprod BioMed Vol.* 14. No. 8. pp: 533-540.
- **Jatoi SA, Kikuchi A, Yi SS. 2006.** Use of rice SSR markers as RAPD markers for genetic diversity analysis in *Zingiberaceae*. *Breed Sci* 56:107–111. doi:10.1270/jsbbs.56.107.
- **Jiang H, Sólyom AM, Timmermann BN, Gang DR. 2005.** Characterization of gingerol-related compounds in ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rosc.) by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 19(20):2957–64.
- **Jiang H, Timmermann BN, Gang DR. 2007.** Characterization and identification of diarylheptanoids in ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 21(4):509–18.
- **Jiang JY, Macchiarelli G, Tsang BK, Sato E, 2003.** Capillary angiogenesis and degeneration in bovine ovarian antral follicles. *Reproduction*, 125: 211-23.
- **Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC. 2005.** Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 59 : 425 – 432 .
- **Jiang X, Williams K, Liauw W. 2005.** Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 59:425Y432.
- **Jiang Y, Liao Q, Zou Y, Liu Y, Lan J. 2017.** Transcriptome analysis reveals the genetic basis underlying the biosynthesis of volatile oil, gingerols, and diarylheptanoids in ginger (*Zingiber officinale* Rosc.). *Bot Stud.* 58(1):41.
- **Jiménez J, Riverón-Negrete L, Abdullaev F, Espinosa-Aguirre J, Rodríguez-Arnaiz R. 2008.** Cytotoxicity of the β -carboline alkaloids harmine and harmaline in human cell assays in vitro. *Exp Toxicol Pathol*; 60(4): 381-389.
- **Jo SK, Kim IS, Rehman SU, Ha SK, Park H-Y, Park YK, et al.** Characterization of metabolites produced from the biotransformation of 6-shogaol formed by *Aspergillus niger*. *Eur Food Res Technol.* 2016;242:137–42.
- **Jolad SD, Lantz RC, Chen GJ, Bates RB, 2005.** Timmermann BN. Commercially processed dry ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-stimulated PGE2 production. *Phytochemistry.* 66(13):1614–35.

- **Juergens UR, 2014.** Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1.8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases. *Drug Res.* 64(12):638–46.
- **Kala C, Ali SS, Chaudhary S. 2016.** Comparative pharmacognostical evaluation of *Costus speciosus* (Wild ginger) and *Zingiber officinale* (ginger) rhizome. *Int J Curr Pharm Res.* 8(4):19–23.
- **Kartal, M., Altun, M. L. and Kurucu, S. 2003.** HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.* 31: 263–269.
- **Kesawat MS, Das BK. 2009.** Molecular markers: it's application in crop improvement. *J Crop Sci Biotech* 12(4):169–181. doi:10.1007/s12892-009-0124-6.
- **Khadhr M, Bousta D, Hanane E, El Mansouri L, Boukhira S, Lachkar M. 2016.** HPLC and GC-MS . *Am J Ther.*
- **Khaki A., F. Fathiazad, M. Nouri, A.A. Khaki, C.C. Ozanci, M. Ghafari-Novin, M. Hamadeh. 2009.** The effects of Ginger on spermatogenesis and sperm parameters of rat, Iran. *J. Reproductive Med.* 7 : 7–12, [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(12\)60133-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(12)60133-3).
- **Khan O. Y. 1990.** Studies in the chemical constituents of *Peganum harmala* L. PhD Thesis, H.E.J. Research Institute of Chemistry University of Karachi, Pakistan, pp. 1e191
- **Khan H, Khan M, Qureshi MS, Shakoor A, Gohar A, Ullah H. 2017.** Effect of green tea extract (*Camellia sinensis*) on fertility indicators of post-thawed bull spermatozoa. *Pak J Zool.* 49(4): 1243-1249.
- **Khlifi D, Sghaier RM, Amouri S, Laouini D, Hamdi M, Bouajila J. 2013.** Food chem toxicol..55:202-8.
- **Kim H.J, Lee J.Y, Kim S.M, Park D.A, Jin C, Hong S.P, Lee Y.S. 2009.** A new epicateching allate and calpa inhibitory activity from *Orosta chysjaponicus*. *Fitoterapia*, 80, 73e76.
- **Kitayama T. 2011.** Attractive reactivity of a natural product, zerumbone. *Biosci Biotechnol Biochem.* 75(2):199–207.
- **Kocaadam B, Şanlıer N. 2017.** Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 57(13):2889–95.
- **Kochhar A. 1981.** Tropical crops. A textbook of economic botany. London: McMillan Press. p. 268–270.
- **Koller B, Lehmann A, Mcdermott JM, Gessler C. 1993.** Identification of apple cultivars using RAPD markers. *Theor Appl Genet* 85:901–904. doi:10.1007/BF00225036.179, e37–e43.
- **Koniaris L.G., McKillop I.H., Schwartz SI, Zimmers TA. 2003.** Liver regeneration. *J. Am. Coll. Surg* 197:634-659.
- **Kou X, Wang X, Ji R, Liu L, Qiao Y, Lou Z. 2018.** Occurrence, biological activity and metabolism of 6-shogaol. *Food Funct.* 9(3):1310–27.
- **Kubra IR, Rao LJ. 2012.** An impression on current developments in the technology, chemistry, and biological activities of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(8):651–88.
- **Kumar, G., L. Karthik, K.V.B. Rao. 2011.** A Review on Pharmacological and Phytochemical Properties of *Zingiber officinale* Roscoe (*Zingiberaceae*). *Journal of Pharmacy Research.* 4(9): 2963-2966.
- **Kundu JK, Na HK, Surh YJ. 2009.** Ginger-derived phenolic substances with cancer preventive and therapeutic potential. *Forum Nutr.* 61:182–92.
- **Lai YS, Lee WC, Lin YE, Ho CT, Lu KH, Lin SH. 2016.** Ginger essential oil ameliorates hepatic injury and lipid accumulation in high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J Agric Food Chem.* 64(10):2062–71.
- **Lalko J, Api AM. 2008.** Citral: identifying a threshold for induction of dermal sensitization. *Regul Toxicol Pharmacol.* 52(1):62–73.
- **Lamchouri F, Settaf A, Cherrah Y, Zemzami M, Lyoussi B, Zaid A, 1998.** *Therapie.* 54(6):753-8.
- **Lamchouri F, Zemzami M, Jossang A, Abdellatif A, Israili ZH, Lyoussi B. Pak J. 2013.** *Pharm Sci.* 26(4):699- 706.

- **Langner E, Greifenberg S, Gruenwald J. 1998.** Ginger: history and Use. *Advances in Ther.* Jan/Feb. 15(1):25–44.
- **Larsen K, Ibrahim H, Khaw SH, Saw LG. 1999.** Gingers of peninsular Malaysia and Singapore. Wong KM (ed). *Natural History Publication (Borneo)*, Kota Kinabalu, p 12–18.
- **Lebham. 2005.** Mémoire du Laboratoire d'Ecophysiologie et de Biotechnologies des Halophytes et des Algues au sein de l'Institut Universitaire Européen de la Mer (IUEM) - Université Bretagne Occidentale (UBO). P65.
- **LeBlanc GA. 2010.** Acute toxicity. In: *A Textbook of Modern Toxicology*. 4th Ed *John Wiley & Sons, Inc* (Hoboken, New Jersey), 125-236 p.
- **Letavic M.A, Axt M.Z, Barberia J.T, Carty T.J, Danley D.E, Geoghegan K.F. 2002.** Synthesis and biological activity of selective pipercolic acid-based TNF- α converting enzyme (TACE) inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 1387e1390.
- **Lewis SEM, 2014.** Sperm DNA fragmentation and base oxidation. *Genetic Damage in Human Spermatozoa*, Springer. 103-116.
- **Li X, Wang L, Li Y, Zhao N, Zhen L, Fu J. 2016.** Calcium regulates motility and protein phosphorylation by changing cAMP and ATP concentrations in boar sperm in vitro. *Anim Reprod Sci.* 172: 39-51
- **Lin RJ, Chen CY, Chung LY, Yen CM. 2010.** Larvicidal activities of ginger (*Zingiber officinale*) against *Angiostrongylus cantonensis*, *Acta Trop.* 115(1-2): 69- 76.
- **Lin RJ, Chen CY, Lee JD, Lu CM. Chung LY, Yen CM, 2010.** Larvicidal constituents of *Zingiber officinale* (ginger) against *Anisakis simplex*, *Planta Med.* 76(16): 1852-1858.
- **Liu Y, Zhao D.M, Lu X.H, Wang H, Chen H, Ke Y. 2007.** Synthesis of bisdesmosidic kryptogenyl saponins using the 'random glycosylation' strategy and evaluation of their antitumor activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 156e160.
- **Lorand L, Loux N, Allain JE, Di Rico V, Weber A, Franco D, Capron F, Vons C. 2000.** Effet de la ligature portale partielle sur la régénération hépatique chez le rat. *Ann Chir* 125 :144–8.
- **Lyoussi B. 2000.** In vitro cell toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell lines.
- **M. Al-Mushhadani, Hussian E. Arteen, Hamad J. Jumaa. 2014.** Effect of Plant Seeds *Peganum harmala* Evaporation on Fertility of White Rats Male Treated with Drug Chlorpromazine, Al-Rafidain *Science Journal*, Volume 25, Numéro 2, pp. 1-12, 2014, [10.33899/rjs.2014.88652](https://doi.org/10.33899/rjs.2014.88652).
- **Ma ZZ, Hano Y, Qiu F. 2007.** Triterpenoids from *Peganum nigellastrum*. *J. Asian. Nat. Prod. Res* 9:575-578.
- **Maharlouei N, Tabrizi R, Lankarani KB, Rezaianzadeh A, Akbari M, Kolahdooz F. 2019.** The effects of ginger intake on weight loss and metabolic profiles among overweight and obese subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 59(11):1753–66.
- **Mahmoud A, El-Sheikh, A. M, Abdul-Basit, S. 1983.** Germination of six desert species from Riyadh District, Saudi Arabia. *Journal of the College of Science of King Saud University.* 14: 5-22.
- **Mahmoudian M, Jalilpour H, Salehian P. 2002.** Toxicity of *Peganum harmala*: Review and a case report. *Iran J Pharmacol Ther.* 1:1–4.
- **Mahmoudian M, Jalilpour H, Dardashti, PS. 2002.** Toxicity of *Peganum harmala*: review
- **Malecky M. 2005.** Métabolisme des terpénoïdes chez les caprins, thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, AgroParisTech, 9-13-19, 20, 27p.
- **Malu SP, Obochi GO, Tawo EN, Nyong BE., 2009.** Antibacterial activity and medicinal properties of ginger (*Zingiber officinale*), *Global Journal of Pure and Applied Sciences.* 15(3): 365-368.
- **Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T., 2019.** Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*;8(6):185.
- **Marcus, D.M., Snodgrass, W.R. 2005.** Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 105: 1119–1122.

- **Marwat Sarfaraz Khan., Muhammad Shoaib., 1 1 Ejaz Ahmad Khan., Fazal-ur-Rehman and Hafiz Ullah. 2015.** Phytochemistry and Bioactivities of Quranic Plant, Zanjabil-Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A Review, *American-Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.* 15 (5): 707-713.
- **Marwat, S. K., & Rehman, F. ur. 2011.** *Medicinal and Pharmacological Potential of Harmala (Peganum harmala L.) Seeds. Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*, 585–599. doi:10.1016/b978-0-12-375688-6.10070-2
- **Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. 2012.** National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 9:e1001356.
- **Masoudi M, Miraj S, Rafeian-Kopaei M. J Clin Diagn Res. 2016;10(3):QC04.**
- **Mazidi M, Gao HK, Rezaie P, Ferns GA. 2016.** The effect of ginger supplementation on serum C-reactive protein, lipid profile and glycaemia: a systematic review and meta-analysis. *Food Nutr Res.* 60:32613.
- **Mina CN, Mohammad H F, Gholamreza. 2015.** Medicinal properties of *Peganum harmala*
- **Miraj S ,Kiani S. 2016.** *Der Pharm Lett.* 8 (6):59-65.
- **Miraj S ,Kiani S. 2016.** *Der Pharm Lett.* 8 (9):276-280.
- **Miraj S . 2016.** *Environ Monit Assess.* 188(6):320.
- **Miraj S, Azizi N, Kiani S. 2016.** *Der Pharm Lett.* 8 (6):229-237
- **Miraj S. 2016.** A review study of therapeutic effects of *Peganum harmala*. *Der Pharmacia Lettre.* 8 (13): 161-166.
- **Mohd Sahardi NFN, Makpol S. 2019.** Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in the prevention of ageing and degenerative diseases: review of current evidence. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019:5054395.
- **Mohd Yusof YA. 2016.** Gingerol and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol.* 929:177–207.
- **Monsef HR, Ghobadi A, Iranshahi M, Abdollahi M.J. 2004.** *Pharm Sci.;*7(1):65-9.
- **Morell M. K., Peakall R., Appels R., Preston L. R., and Lloyd H. L. 1995.** DNA profiling technique for plant variety identification. *Aust. J. Exp. Agri.* 35, 807-819.
- **Mota NSRS, Kwiecinski MR, Felipe KB, Grinevicius VMAS, Siminski T, Almeida GM, 2020.** β -carboline alkaloid harmine induces DNA damage and triggers apoptosis by a mitochondrial pathway: Study in silico, in vitro and in vivo. *Int J Function Nutr.* 1(1): 1-12. doi: 10.3892/ijfn.2020.1.
- **Mukhtar YM, Adu-Frimpong M, Xu X, Yu J. 2018.** Biochemical significance of limonene and its metabolites: future prospects for designing and developing highly potent anticancer drugs. *Biosci Rep.* 38(6):BSR20181253.
- **Nafiye Yılmaz a., Banu Seven a., Hakan Timur a ., Ayçag Yorgancı a ., Hasan Ali _ Inal b ., Mu"berra Namlı Kalem c ., Ziya Kalem d ., Ozge Han € e ., Banu Bilezikçi e. 2018.** Ginger (*zingiber officinale*) might improve female fertility: A rat model, *Journal of the Chinese Medical Association* 81. 905-911.
- **Najim, A. J. A.-A. 2017 .** *Potential health benefits and scientific review of ginger. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 9(7), 111–116. doi:10.5897/jpp2017.0459.
- **Nakazawa T, Ohsawa K, 2002.** Metabolism of [6] - gingerol in rats. *Life Sci.* 70: 2165 – 2175.
- **Nandkangre H, Ouedraogo M, Sawadogo M, Bado S, Sawadogo N, Ouoba A, Konate MN (2016).** Morphometric and agronomic characterization of 56 ginger landraces in Burkina Faso. *J Appl Biosci* 100:9545–9556. ISSN: 1997–5902.
- **Nayak S, Naik PK, Acharya L . 2005.** Assessment of genetic diversity among 16 promising cultivars of ginger using cytological and molecular markers. *Z Naturforsch C* 60:485–492. doi:10.1515/znc-2005-5-618.
- **Newman DJ, Price CP. 2005.** Renal Function and Nitrogen Metabolites dans Hilal G, AlbertC, Vallee M. 2005. Mecanismes impliquees dans la nephrotoxicite. *Ann. Biol. Clin. Quebec*42(3):29.*News.Physiol. Sci* 18: 169-174.

- **Nida Aslam, Aijaz W , Irshad N ,Mohd Aslam . 2014.** Distribution and Medicinal importance of Peganum harmala- A review. *International Journal of Advanced Research*, Volume 2, Issue 2: 751-755
- **Nour AH, Yap SS, Nour AH. 2017.** Extraction and chemical compositions of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) essential oils as cockroaches repellent. *Aust J Basic Appl Sci.* 11 (3):1–8.
- **Olejnikova P , Thomay S, Pagac T, Jezikova Z, Marchalin S, Safar P. 2017.** Antimicrobial activity of newly synthesized thienoquinolizidines derivatives: inspired by natural plant alkaloids, *Chem. Pap.* 71 2375–2383.
- **Olson LM, Jones-Burton CM, Jablonka-Shariff A. 1996.** Nitric oxide decreases estradiol synthesis of rat luteinized ovarian cells: possible role for nitric oxide in functional luteal regression. *Endocrinology.* 137: 3531-9.
- **Omoya FO, Akharaiyi FC. 2011.** Mixture of honey and ginger extract for antibacterial assessment on some clinical isolates, *International Journal on Pharmaceutical and Biomedical Research.* 2(1): 39-47.
- **Oyagbemi AA, Saba AB, Azeez OI. 2010.** Molecular targets of [6]-gingerol: its potential roles in cancer chemoprevention. *Biofactors.* 36(3):169–78.
- **Oreagba, I.A., Oshikoya, K.A. & Amachree, M. 2011.** Herbal medicine use among urban residents in Lagos, Nigeria. *BMC Complement Altern Med* 11, 117. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-117>
- **Ozenda P. 1991.** Flore et végétation du Sahara 3^{ème} édition, augmentée. Ed CNRS, Paris.
- **Page R, Lester T, Rorie R, Jr CR. 2019.** Ergot alkaloid effects on bovine sperm motility in vitro. *Adv Reprod Sci.* 7: 7-15
- **Palai SK, Rout GR. 2007.** Identification and genetic variation among eight varieties of ginger by using random amplified polymorphic DNA markers. *Plant Biotech* 24:417–420. doi:10.5511/plantbiotechnology.24.417.
- **Panda H. 1999.** Herbs: cultivation and medicinal uses. Delhi, India: National Institute of Industrial Research. 434e435.
- **Park C, Moon D.O, Rhu C.H, Choi B.T, Lee W.H, Kim G.Y, 2007.** Beta-sitosterol induces anti-proliferation and apoptosis in human leukemic U937 cells through activation of caspase-3 and induction of Bax/Bcl-2 ratio. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30, 1317e1323.
- **Peganum harmala L. Afr. J. Pharm. Pharmacol** 6:1573-1580.
- **Pereira I, Severino P, Santos AC, Silva AM, Souto EB. 2018.** Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 171:566–78.
- **Poczai P, Varga I, Bell NE. 2012.** Genomics meets biodiversity: Advances in molecular marker development and their applications in plant genetic diversity assessment. In: M. Caliskan (ed) *The Molecular Basis of Plant Genetic Diversity.* www.Intechopen.com.
- **Pourmasoumi M, Hadi A, Rafie N, Najafgholizadeh A, Mohammadi H, Rouhani MH. 2018.** The effect of ginger supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytomedicine.* 43:28–36.
- **Powell W, Morgante M, Andre C. 1996** The comparison of RFLP, RAPD, AFLP and SSR (microsatellite) markers for germplasm analysis. *Mol Breed* 2:225–238. doi:10.1007/ BF00564200.
- **Prasanna R, Kalesh KA, Shanmugam MK, Nachiyappan A, Ramachandran L, Nguyen AH. 2012.** Key cell signaling pathways modulated by zerumbone: role in the prevention and treatment of cancer. *Biochem Pharmacol.* 84(10): 1268–76.
- **Pulpati H, Biradar, Y. S., & Rajani, M. 2008.** High-performance thin-layer chromatography densitometric method for the quantification of harmine, harmaline, vasicine, and vasicinone in *Peganum harmala*. *Journal of AOAC International*, 91(5), 1179e1185.
- **Qadir MI, Naqvi ST, Muhammad SA. 2016.** Curcumin: a polyphenol with molecular targets for cancer control. *Asian Pac J Cancer Prev.* 17(6):2735–9.
- **Qiu Shi S.H., Zhang Ai-Hua, Xu Hong-Ying, Yan Guang-Li, Han Ying, Wang Xi-Jun. 2014.** Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives, *Chin. J. Nat. Med.* 12 : 401–406.
- **QuratUA. 2013.** Isolation, Characterization and Pharmacological screening of major ingredients from a

- medicinally important plant, *Peganum harmala*. Master of philosophy in chemistry. University of Kashmir Srinagar. India: 36 p.
- **Rahmani AH, Shabrimi FM, Aly SM. 2014.** Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 6(2):125–36.
 - **Rahaman AA, Gopalakrishnan G, Venkatesan P, Geetha K, Bagavan A. 2008.** Mosquito larvicidal activity of isolated compounds from the rhizome of *Zingiber officinale*, *Phytother Res.* 22(8): 1035-1039.
 - **Raji Y, Udoh US, Oluwadara OO, Akinsomisoye OS, Awobajo O, Adeshoga K. 2002.** Anti-inflammatory and analgesic properties of the rhizome extract of *Zingiber officinale*. *Afr J Biomed Res.* 5: 121-124.
 - **Ramírez AR, Castro MA, Angulo C, Ramió L, Rivera MM, Torres M. 2009.** The presence and function of dopamine type 2 receptors in boar sperm: A possible role for dopamine in viability, capacitation, and modulation of sperm motility. *Biol Reprod;* 80(4): 753-761
 - **Randhawa M. A. 2009.** Calculation of LD50 values from the Method of Miller and Tainter, 1944 (Letter to Editor). *Journal of Ayub Medical College Abbottabad.* 21:184-185.
 - **Ravindran PN, Nirmal Babu K, Shiva KN. 2005.** Botany and crop improvement of ginger. In: Ravindran PN, Nirmal Babu K, editors. *Ginger: the genus Zingiber.* USA: CRC Press. p. 15–85
 - **Rehman JU, Wang X-G, Johnson MW, Daane KM, Jilani G, Khan MA, et al. J. 2009.** *Econ Entomol.* 102(6):2233-40.
 - **Remadevi R, Surendran E, Ravindran PN. 2005.** Properties and medicinal uses of ginger. In “Ginger: the genus Zingiber” (Ravindran, P.N., Nirmal Babu, K., eds), CRC Press, USA. 489–508.
 - **Revell SG, Mrode RA. 1994.** An osmotic resistance test for bovine semen. *Anim Reprod Sci.* 36(1): 77-86.
 - **Rezzagui A, Merghem M, Derafa I, Dahamna S. 2020.** Acute and Sub-acute Toxic Effects of Algerian *Peganum harmala* L. Crud Extract. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics;* 10(2):115-121 <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i2.3920>.
 - **Rodriguez J. M., Berke T., Engle L, Nienhuis J. 1999.** Variation among and within *Capsicum* species revealed by RAPD markers. *Theor. Appl. Genet.* 99, 147-156.
 - **Ros-Santaella JL, Pintus E. Rooibos. 2017.** (*Aspalathus linearis*) extract enhances boar sperm velocity up to 96 hours of semen storage. *PLOS One.* 12(8): e0183682
 - **Sadasivam S, Thayumanavan B. 2003.** Molecular host plant resistance to pests. *Books in soils, plants and the environment.* CRC Press, 221 p.
 - **Shenyang J. Coll. Pharm** 9, 144-151.
 - **Sadeghi Ghotbabadi.F , A. Alizadeh, M. Zadehbagheri, M.M. Kamelmanesh, M,**
 - **Saha S , Smith RM , Lenz E , Wilson ID. 2003.** Analysis of a ginger extract by high - performance liquid chromatography coupled to nuclear magnetic resonance spectroscopy using superheated deuterium oxide as the mobile phase . *J Chromatogr A.* 991 : 143 – 150 .
 - **Salehi B, Upadhyay S, Orhan IE, Jugran AK, Jayaweera SLD, Dias DA., . 2019.** Therapeutic potential of α - and β -pinene: a miracle gift of nature. *Biomolecules;* 9(11):E738.
 - **Sandeep S. 2017.** Commentary on therapeutic role of ginger (*Zingiber officinale*) as Medicine for the Whole world. *Int J Pharmacogn Chin Med.* 1(1):1–3.
 - **Sapanidou VG, Margaritis I, Siahos N, Arsenopoulos K, Dragatidou E, Taitzoglou IA. 2014.** Antioxidant effect of a polyphenol-rich grape pomace extract on motility, viability and lipid peroxidation of thawed bovine spermatozoa. *J Biol Res-Thessaloniki.* 21(1): 19.
 - **Sarwat M, Nabi G, Das S . 2012.** Molecular markers in medicinal plant biotechnology: past and present. *Crit Rev Biotechnol* 32(1):74–92. doi:10.3109/07388551.2011.551872.
 - **Schnell R. J., Ronning C. M., Knight R. J. 1995.** Identification of cultivars and validation of genetic relationship in *Mangifera indica* L. using RAPD markers *Theor. Appl. Genet.* 90:269-274.

- **Sekiwa Y, Kubota K, Kobayashi A. 2000.** Isolation of novel glycosides from ginger and their antioxidative activity. *J Agric Food Chem.* 8:373–379.
- **Seol GH, Kim KY. 2016.** Eucalyptol and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol.* 929:389–98.
- **Sha'bani N, Miraj S, 2015.** *Adv Biomed Res.* 4
- **Shaabani, 2012.** Phyto chemical composition of the essential oil, total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity in Iranian satureja sahendica Bornm. At different ontogenesis condition, *J. Med. Plants Res.* 6: 3523–3534, <https://doi.org/10.5897/JMPR11.374>.
- **Shaheen HA, Issa MY. 2020.** In vitro and in vivo activity of Peganum harmala L. alkaloids against phytopathogenic bacteria. *Sci Hortic.* 264: 108940
- **Shahrajabian, M. H., Sun, W., & Cheng, Q. 2019.** *Clinical aspects and health benefits of ginger (Zingiber officinale) in both traditional Chinese medicine and modern industry. Acta Agriculturae Scandinavica, Section B — Soil & Plant Science, 1–11.* doi:10.1080/09064710.2019.1606930.
- **Shalaweh SM, Erasmus N, Weitz F, Henkel RR. 2015.** Effect of Cissampelos capensis rhizome extract on human spermatozoa in vitro. *Andrologia.* 47(3): 318-327.
- **Shapira Z, Terkel J, Egozi Y, Nyska A, Friedman J. 1989.** *J ethnopharmacol.* 27(3):319-25.
- **Sharaf M, El-ansari MA, Stephen A M , Nabieli AMS. 1997.** Four flavonoid glycosides from *Peganum harmala*. *Phytochemistry* 44 : (3),533-536.
- **Sheahan, M.C, Chase, W. M. 1996 .** A phylogenetic analysis of Zygophyllaceae R.Br. based on morphological, anatomical and rbcL DNA sequence data. *Bot. J. Linn. Soc.* 112: 279-300.
- **Shukla Y, Singh M. 2007.** Cancer preventive properties of ginger: a brief review. *Food Chem Toxicol.* 45(5):683–90.
- **Singh AB, Chaturvedi J, Narender T, Srivastava AK Indian .J. 2008.** *Clin Biochem.* 23(4):391-3.
- **Singh G., I.P.S. Kapoor, P. Singh, G.S.D. Heluani, M.P.D. 2008.** Lampasona, Chemistry, antioxidant and antimicrobial investigations on essential oil and oleoresins of Zingiber Officinale, *Food Chem. Toxicol.* 46 : 3295–3302, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.07.017>.
- **Smits, R. M., Mackenzie-Proctor, R., Fleischer, K., & Showell, M. G. 2018.** *Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes. Fertility and Sterility, 110(4), 578–580.* doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05
- **Soliman AM, Abu-El-Zahab HS, Alswiai GA Asian Pac J. 2013.** *Trop Med.* 6(4):285-95.
- **Sridharan K, Sivaramakrishnan G. 2018.** Interventions for treating nausea and vomiting in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 11(11):1143–50.
- **Stappen I, Hoelzl AS, Randjelovic O, Wanner J. 2016 .** Influence of essential ginger oil on human psychophysiology after inhalation and dermal application. *Nat Prod Commun.* 11(10):1569–78.
- **Stoilova I., A. Krastanov, A. Stoyanova, P. Denev, S. Gargova. 2007.** Antioxidant activity of ginger extract (Zingiber officinale), *Food Chem.* 102: 764–770, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.06.023>.
- **Sultana N. 1987.** Studies in the derivatives of harmine series of alkaloids and a reinvestigation of the chemical constituents of Datura metel and Bryophyllum pinnatum. PhD thesis. H.E.J. Research Institute of Chemistry. Karachi: University of Karachi. 1e170.
- **Sun J, 2007.** D-limonene: safety and clinical applications. *Altern Med Rev.* 12(3): 259–64.
- **Suresh S, Prithviraj E, Venkata Lakshmi N, Karthik Ganesh M, Ganesh L, Prakash S. 2013.** Effect of Mucuna pruriens (Linn.) on mitochondrial dysfunction and DNA damage in epididymal sperm of streptozotocin induced diabetic rat. *J Ethnopharmacol;* 145(1): 32-41.
- **Tahraoui A., Israili Z. H., & Lyoussi B. 2010.** Acute and sub-chronic toxicity of a lyophilised aqueous extract of Centaurium erythraea in rodents. *Journal of Ethnopharmacology.* 132:48-55.
- **Tanweer AJ, Saddique U, Bailey C, Khan R. 2014.** *Parasitol Res.;* 113(8):2951-60.
- **Tapas AR, Sakarkar DM, Kakde RB. 2008.** Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Trop.J.Pharma. Res* 7 (3):1089-1099.

- **Theresa Lee Mei NG, Karim, Rezaul; Tan, Yew Seong; Teh, Huey Fang; Danial, Asma Dazni; Ho, Li Sim; Khalid, Norzulaani; Appleton, David Ross; Harikrishna, Jennifer Ann; Mudiam, Mohana Krishna Reddy. 2016.** *Amino Acid and Secondary Metabolite Production in Embryogenic and Non-Embryogenic Callus of Fingerroot Ginger (Boesenbergia rotunda)*. *PLOS ONE*, 11(6), e0156714–. doi:10.1371/journal.pone.0156714
- **Toda K, Hitoe S, Takeda S, Shimoda H. 2016.** Black ginger extract increases physical fitness performance and muscular endurance by improving inflammation and energy metabolism. *Heliyon*. 2: Article No-e00115.
- **Tóth B, Lantos T, Hegyi P, Viola R, Vasas A, Benkő R .2018.** Ginger (*Zingiber officinale*): an alternative for the prevention of postoperative nausea and vomiting. A meta-analysis. *Phytomedicine*. 2018;50:8–18..
- **Tvrđá E, Greifová H, Ivanič P, Lukáč N. 2019.** In vitro effects of berberine on the vitality and oxidative profile of bovine spermatozoa. *Int J Anim Vet Sci*. 13(10): 244-249
- **Van Toorenbergen, A.W., Dieges, P.H. 1985.** Immunoglobulin E antibodies against coriander and other spices. *J. Allergy Clin. Immunol*. 76. 477–481.
- **Vasala PA, Ginger Peter KV (eds) .2001.** Handbook of herbs and spices. Woodhead publishing Ltd. and CRC Press, Cambridge, pp 195–206.
- **Vasala PA. 2004.** Ginger. In Peter KV, editor. Handbook of herbs and spices. Vol. 1. Cochin (India); p. 640.
- **Verma S, Bordia A. 2001.** Ginger, fat and fibrinolysis. *Indian J Med Sci*. 55:83Y86.
- **Vernin G, Parkanyi C. 2005.** Chemistry of ginger. In: Ravindran PN, Nirmal Babu K, editors. *Ginger: the genus Zingiber*. USA: CRC Press. p. 87–180.
- **Vespermann KA, Paulino BN, Barcelos MC, Pessôa MG, Pastore GM, Molina G. 2017.** Biotransformation of α - and β -pinene into flavor compounds. *Appl Microbiol Biotechnol*. 101(5):1805–17.
- **VialaA.2007.** Definition, domaine de la toxicologie, notions sur la toxicite dans VialaA., BottaA. Toxicologie, éditions Tecet Docet éditions Medicales Internationales 6p.
- **Vieira AJ, Beserra FP, Souza MC, Totti BM, Rozza AL. 2018.** Limonene: aroma of innovation in health and disease. *Chem Biol Interact*. 283:97–106.
- **VolkerV.2003.** Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate.
- **Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. 2001.** Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double - masked, placebo - controlled trial. *Obstet Gynecol*. 97: 577 – 582.
- **Walter H, Box E, O. 1983.** *Ecosystems of the World 5: Temperate Deserts and Semi-Deserts*. Amsterdam: Elsevier. Caspian lowland biome. Pages: 9-41 in N. E. West, ed.
- **Wang C, Zhang Z, Wang Y, He X. 2016.** *Chem Biodivers*.
- **Wang S, Zhang C, Yang G, Yang Y. 2014.** Biological properties of 6-gingerol: a brief review. *Nat Prod Commun*. 9(7):1027–30.
- **Wang Y, Yu H, Zhang X, Feng Q, Guo X, Li S. 2017.** Evaluation of daily ginger consumption for the prevention of chronic diseases in adults: a cross-sectional study. *Nutrition*. 36:79–84.
- **Weidner, M.S., Sigwart, K., 2000.** The safety of a ginger extract in the rat. *J. Ethnopharmacol*. 73, 513–520.
- **Weidner, M.S., Sigwart, K., 2001.** Investigation of the teratogenic potential of a *Zingiber officinale* extract in the rat. *Reprod. Toxicol*. 1575–1580.
- **Wernicke C, Schott Y, Enzensperger C, Schulze G, Lehmann J, Rommelspacher H. 2007.** Cytotoxicity of beta-carbolines in dopamine transporter expressing cells: structure-activity relationships. *Biochemical Pharmacology*, 74, 1065e1077.
- **Wilkinson, J.M., 2000.** Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague–Dawley rats. *Reprod. Toxicol*. 14, 507–512.

- **Williams JGK, Kubelik AR, Livak KJ, Rafalski JA, Tingey SV. 1990.** DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. *Nucl Acids Res* 18:6531–6535. doi:10.1093/nar/18.22.6531.
- **Wolff K, Peters-Van Run J. 1993.** Rapid detection of genetic variability in *Chrysanthemum* (*Dendranthema grandiflora* Tzvelev.) using random primers. *Heredity* 71:335–341. doi:10.1038/hdy.1993.147.
- **Yadav S, Sharma PK, Aftab Alam M. 2016.** Ginger medicinal and uses and benefits. *Eur J Pharm Med Res.* 3(7):127–135.
- **Yang M, Sun J, Lu Z, Chen G, Guan S, Liu X, Jiang B, Ye M, Guo D.-A. 2009.** Phytochemical analysis of traditional Chinese medicine using liquid chromatography coupled with mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* 1216 :2045–2062.
- **Yang Y, Cheng X, Liu W, Chou G, Wang Z, Wang C. J. 2015.** *Ethnopharmacol.* 168:279-86.
- **Yang Y.J, Lee J.J, Jin C.M, Lim S.C, Lee M.K. 2008.** Effects of harman and norharman on dopamine biosynthesis and L-DOPA-induced cytotoxicity in PC12 cells. *European Journal of Pharmacology*, 587, 57e64.
- **Yavari N, Emamian F, Yarani R, Reza Mohammadi-Motlagh H, Mansouri K, Mostafaie A. 2015.** *P.harmal Biol.* 53(6):855-61.
- **Yong-liang J, Jun-ming Z, Lin-hui Z, Bao-shan S, Meng-jing B, Fen-fen L, Jian S, Hui-jun S, Yu-qing Z, Qiang-min X. 2011.** Analgesic and anti-inflammatory effects of ginger oil, *Chinese Herbal Medicines.* 3(2): 150-155.
- **Young H, Liao J, Chang Y, Luo Y, Lu M, Peng W. 2006.** Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am J Chin Med.* 34:545Y551.
- **Yousefi R, Ghaffarifar F, Asl A. D. 2009.** The effect of *Alkanna tinctoria* and *Peganum harmala* extracts on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) in vitro. *Indian Journal of Parasitology*, 4, 40e47.
- **Zahra Merati, Abbas Farshad. 2020.** Ginger and echinacea extracts improve the quality and fertility potential of frozen-thawed ram epididymal spermatozoa, *Cryobiology.* 92: 138–145.
- **Zamberlam G, Sahmi F, Price CA. 2014.** Nitric oxide synthase activity is critical for the preovulatory epidermal growth factor-like cascade induced by luteinizing hormone in bovine granulosa cells. *Free Radic Biol Med.* 74:237-44.
- **Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K. 2009.** International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril* 2009;92:1520–4.
- **Zhai B, Zeng Y, Zeng Z, Zhang N, Li C, Zeng Y. 2018.** Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient β -elemene, and its derivatives in cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 13:6279–96.
- **Zhai B, Zeng Y, Zeng Z, Zhang N, Li C, Zeng Y., 2010.** Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient β -elemene, and its derivatives in cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 13:6279–96.
- **Zhai B, Zhang N, Han X, Li Q, Zhang M, Chen X. 2019.** Molecular targets of β elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: a review. *Biomed Pharmacother.* 114:108812.
- **Zhang Y.W, Morita I, Zhang L, Shao G, Yao X.S, Murota S. 2000.** Screening of anti-hypoxia/reoxygenation agents by an in vitro method. Part 2: Inhibition of tyrosine kinase activation prevented hypoxia/reoxygenation-induced injury in endothelial gap junctional intercellular communication. *Planta Medica*, 66, 119e123.
- **Zhu J, Chen H, Song Z, Wang X, Sun Z. 2018.** Effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on type 2 diabetes mellitus and components of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018:5692962.

PHYTOCHEMICALS AND THERAPEUTIC PROPERTIES OF PEGANUM HARMALA AND ZINGIBER OFFICINALE

Abstract

The plant *Peganum harmala* L. belonging to the family *Zygophyllaceae* is widely used in traditional medicine in various countries and especially in Algeria. The ginger rhizome (*Zingiber officinale* L., *Zingiberaceae* family), a tropical plant commonly used as a spice, contains several biologically active compounds such as gingerol, shogaols, ginger and ginger. The present work reviews the main phytotherapeutic properties for both plants in particular the therapeutic properties related to the improvement of fertility and also to improve the quality of sperm in vitro. Moreover, these plants are widely used by traditional therapists for their antibacterial, antifungal, antitumor, anti-inflammatory, anti-apoptotic and antioxidant properties. Several studies report that the acute and subacute toxicity of harmala is mainly due to alkaloids disrupting some hematological and biochemical parameters related to liver and kidney function in female mice.

Key words: *Peganum harmala* L, *Zingiber officinale* R, fertility, toxicity.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : NEMER Seifeddine
RACHI Islem

CARACTERISTIQUES PHYTOCHIMIQUES ET PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE *PEGANUM HARMALA* ET DE *ZINGIBER OFFICINALE*

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

Résumé

La plante *Peganum harmala* L. appartenant à la famille des *Zygophyllacées* est largement utilisée dans la médecine traditionnelle dans divers pays et en particulier en Algérie. Le rhizome de gingembre (*Zingiber officinale* L., Famille *Zingiberaceae*) plante tropicale, couramment utilisé comme épice, contient plusieurs composés biologiquement actifs tels que le gingérol, les shogaols, le gingembrediol et la gingembredione.

Le présent travail met en revue les principales propriétés phytothérapeutiques pour les deux plantes notamment les propriétés thérapeutiques liées à l'amélioration de la fertilité et aussi d'améliorer la qualité des spermatozoïdes in vitro. Par ailleurs, ces plantes sont largement utilisées par les thérapeutes traditionnels pour leurs propriétés antibactériennes, antifongiques, antitumorales, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et antioxydantes. Plusieurs études signalent que la toxicité aiguë et subaiguë de *harmala* est due principalement aux alcaloïdes perturbant quelques paramètres hématologiques et biochimiques liés à la fonction hépatique et rénale chez les souris femelles.

Mots-clés : *Peganum harmala* L, *Zingiber officinale*, Fertilité, Toxicité, Phytothérapie.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie (LURPHATOX). Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : DJAALAB Imène (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 1 : MANSOUR Hadria (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 : BENAAMOUN Leila (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).