



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

MÉMOIRE

Présenté par

M^{lle} LAGHA Soumia M^{lle} KAHLAOUI Bouchra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Microbiologie et Contrôle de la Qualité

Thème

**Les propriétés antimicrobiennes des
alcaloïdes**

(Synthèse théorique)

Président	BENDAHOU Mourad	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	KHADIR Abdelmounaim	MCA	Université de Oran
Examineur	BARKA Mohamed Salih	Professeur	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2021/2022





Remerciement

*Nous tenons d'abord à remercier dieu (ALLAH) le tout puissant pour la volonté
La santé et la patience qu'il nous a donné durant toutes ces années et la
Force d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à notre encadrant de
Mémoire Mr **Khadir Abdmounaim** pour avoir accepté de nous encadrer et diriger ce
Travail avec une grande rigueur scientifique, ses conseils et la confiance.*

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements à Mr **Mourad Bendahou**
D'accepté de présider le jury.*

*Nous tenons également nos vifs remerciements à Mr **Mohamed Salih Barka**
L'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner ce mémoire.*

*Sans oublier nos vifs remerciements à Madame **Benhammou- Belyagoubi Nabila***

À tous les étudiants de master de la promotion 2022.

*À toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement, à la
réalisation de ce travail.*



Dédicace

*Mes remerciement vont tout d'abord au DIEU qui m'a guidé sur
Le droit chemin et m'a donner le courage et la volenté d'achever*

Ce travail

Je dédie ce modeste travail :

*A mes chères parents « **Boucif, Fatima** » qui étaient la raison de ma présense
sur cette terre*

*A mon bonheur qui a œuvré pour ma réussite par ses amour, ses assistance
et ses présence dans ma vie
que j'adore et que dieu prolonger sa vie.*

*A ma chère sœur à l'étranger ma deuxième ma mère « **Wahiba** » et son marie
« **Mohammed** » et ses enfants « **Imane, Manelle, Yousra, Wail** ».*

*A ma sœur bien-aimée « **Asma** » et son marie « **Ahmed** » et ses enfants « **Amel
Et Islem** ».*

*A mon unique adorable frère « **Abd kader** » mon soutien et source de joie
Ainsi que sa très chère femme « **Noura** » et sa fille « **Alaa** ».*

*A mes tantes et oncles en particulier « **Oncle Mohammed** » que Dieu vous garde
Pour moi.*

*A mon compagnon et mon parcours scolaire mon amour et ma sœur qui ma mère
N'a pas mis au monde « **Chaimae** ».*

*A mon très chère binôme combattante « **Bouchra** »*

Que je vous aime

SOUMIA



Dédicace

*Mes remerciement vont tout d'abord au DIEU qui m'a guidé sur
Le droit chemin et m'a donner le courage et la volenté d'achever*

Ce travail

*Je dédie ce travail à toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce
Mémoire par leur aidé et supporté dans les momments difficiles*

Notamment :

*A mes très chers parents «**Kouider, Alya** » source de vie, d'amour, d'affection*

D'encouragement

*A mes chers sœurs « **Nour hoda, Soulef, Rajaa** »*

*A mes chères frères « **Mohammed, Toufik, Sofiane** »*

Source de joie et de bonheurs.

*A mon oncle « **Maamer** » et sa femme « **Houriya** »*

nous espérons que Dieu les protégera.

*A mes cousines « **Mohammed, Sofiane, Fatima, Rihabe, Aycha** »*

*A mon fiancée « **Sid Ahmed** » qui m'a soutenue tout au long de ce projet
Sans oublié mon binôme « **Soumia** » pour son soutien morale sa patience et*

Sa Compréhension.

BOUCHRA

Résumé

Les plantes médicinales sont une grande source de molécules bioactives et ont des activités biologiques très intéressantes, parmi ces molécules : « les alcaloïdes »

Les alcaloïdes sont des composés organiques naturelle (le plus souvent d'origine végétale), azotés, basique, hétérocyclique ayant des structures moléculaires complexe, en générale il existe 03 classes principale : les alcaloïdes vrais, les proto-alcaloïdes et les pseudo-alcaloïdes.

Ces molécules font l'objet d'une attention croissante pour des applications multiples à savoir : domaine du cosmétique, pharmaceutique et médical. Notre mémoire porte sur l'activités biologiques des alcaloïdes leur propriétés antimicrobiennes et leur action contre les organismes pathogène

La présente étude vise à analyser deux articles de : **Benhammou et al 2019** et **Alghazeer et al 2021** sur l'évaluation de l'activité antimicrobiennes de certains extraits vis-à-vis des souches bactériennes et fongiques par différentes méthodes : par la méthode d'extraction Stas-Otto et la méthode de diffusion sur gélose et par la détermination de CMI, CMB, CMF

Les extraits d'alcaloïdes d'*Anabasis articulata* affectent les bactéries à Gram (+) plus les bactéries à Gram (-), et ils ont une activité inhibitrice comparable à celle des antibiotiques. Les alcaloïdes basiques purs (extrait E3) avaient la valeur CMB= 25mg/ml la plus élevé contre *P. aeruginosa*

Les deux extraits d'algue ayant une activité antimicrobienne contre *S. aureus* 125 à 250 µg/ml, et pour *E. Coli* O 157 l'extrait *S. hornschurchii* a une activité inhibitrice inférieure que l'extrait *C. compressa*

Donc les alcaloïdes représentent une activité antimicrobienne vis-à-vis des souches microbiennes pathogènes.

Mots clés : les plantes médicinale - les alcaloïdes - activité antimicrobienne – concentration minimale inhibitrice (CMI) – concentration minimale bactéricide (CMB).

Abstract

Medicinal plants are a great source of bioactive molecules and have very interesting biological activities, among these molecules “Alkaloids”

Alkaloids are naturel organic compounds (most often of plant origin), nitrogenous, basic, heterocyclic with complex molecular structures, in general there are 03 main classes: true alkaloids, proto-alkaloids, pseudo-alkaloids.

These molecules are the subject of increasing attention for multiple applications, namely in the cosmetics, pharmaceutical, and medicinal fields. Our memory focuses on the biological activities of alkaloids, their antimicrobial properties and their action against pathogenic organisms.

The present study aims to analyze two articles of: **Benhammou et al.,2019** and **Alghazeer et al.,2021**, on the evaluation of the antimicrobial activity of certain extracts against bacterial and fungal strains by different methods: by the extraction method Stas-Otto and the method of diffusion on agar disk and by determination of CMI, CMB, CMF.

The alkaloids extract of *Anabasis articulata* affect Gram (+) bacteria plus Gram (-) bacteria, and they have inhibitory activity comparable to that of antibiotics. pure basic alkaloids (E3 extract) had the highest CMB= 25mg/ml value against *P. aeruginosa*.

Both seaweed extract having antimicrobial activity against *S. aerus* 125 to 250µg/ml. and for *E. coli O157*, *S. hornschurchii* extract has a lower inhibitory activity than the *C. compassa* extract.

So, alkaloids represent a broad spectrum of antimicrobial activity against pathogenic microbial strains.

Keywords: medicinal plants – alkaloids – antimicrobial activity- minimum inhibitory concentration (MIC) – minimum bactericidal concentration (MBC).

الملخص

تعتبر النباتات الطبية مصدرا رائعا للجزيئات النشطة بيولوجيا ولها أنشطة بيولوجية مثيرة جدا للاهتمام ومن هذه الجزيئات "القلويدات"

القلويدات هي مركبات عضوية طبيعية (نباتية بشكل اساسي), نيتروجينية, قاعدية, حلقيه غير متجانسة, لها هياكل جزيئية معقدة, بشكل عام هناك ثلاث فئات رئيسية: قلويدات بدائية, قلويدات بدائية, اشباه قلويدات.

تحظى هذه الجزيئات باهتمام متزايد لتطبيقات متعددة: مستحضرات التجميل, المستحضرات الصيدلانية والطبية. تركز مدكرتنا على النشاط البيولوجي للقلويدات وخصائصها المضادة للميكروبات وعملها ضد الكائنات المسببة للأمراض

تهدف الدراسة الحالية الى تحليل مقالتي ل: بن حمو واخرون 2019 و الغزير واخرون 2021 حول تقييم النشاط المضاد للميكروبات للمستخلصات ضد السلالات البكتيرية و الفطرية بطرق مختلفة: طريقة الاستخلاص, Stas-Otto طريقة الانتشار على قرص اجار وتحديد CMI, CMB, CMF

المستخلصات القلوية من *A.articulata* تؤثر على بكتيريا موجبة الجرام اكثر من بكتيريا سالبة الجرام ولها نشاط مثبط مماثل لنشاط المضادات الحيوية القلويدات القاعدية النقية (مستخلص E3) كان له اعلى قيمة مع/مل CMB=25 ضد *P.aeruginosa*

يحتوي مستخلص الاعشاب البحرية على نشاط مضاد للميكروبات للميكروبات ضد *S.aerus* من 125- 250 ميكروغرام/مل وبالنسبة ل *E.coli* O157 فان مستخلص *S.hornschuchii* له نشاط تثبيط اقل من مستخلص *C.compressa*

لذا فان القلويدات تمثل طيفا واسعا من النشاط المضاد للميكروبات ضد السلالات الميكروبية المسببة للأمراض

الكلمات المفتاحية: نباتات طبية – القلويدات – نشاط مضاد للميكروبات – تركيز مثبط ادنى (CMI) - ادنى تركيز مبيد للجراثيم(CMB)

Table des matières

Introduction :	p01
Partie I : Synthèse Bibliographique	p03
1 Les plantes médicinales :	p04
1.1 Généralité :	p04
1.2 Récolte et culture :	p04
1.3 La phytothérapie :	p04
1.4 Importance des plantes médicinales :	p06
2 Les métabolites secondaires :	p07
2.1 Définition :	p07
2.2 Différentes classes chimiques des métabolites secondaires :	p07
3 Les alcaloïdes :	p12
3.1 Historiques :	p12
3.2 Définition :	p12
3.3 Nature et localisation :	p13
3.4 Biosynthèse des alcaloïdes :	p14
3.5 Mode de détection :	p14
3.6 Mode d'extraction :	p14
3.7 Les différentes classes des alcaloïdes :	P15
3.8 Les familles végétales riches en alcaloïdes :	p18
4 Les propriétés médicinales et pharmacologiques des alcaloïdes :	p19
5 Mécanisme d'action des alcaloïdes contre les mécanismes de résistances	
Bactériennes :	p19
6 Les propriétés antimicrobiennes des alcaloïdes :	p19
6.1 Antibactérienne :	p20
6.2 Antifongique :	p21
3.3 Antivirale :	P21
7 Les mécanismes d'action des alcaloïdes sur les microorganismes :	p22
7.1 Bactérie :	p22

7.2 Champignon :	p24
7.3 Virus :	p24
8 Les travaux intérieurs des alcaloïdes en Algérie	p25
Partie II : Expérimentale, Traitement d'articles :	p26
Chapitre 2 : Matériel et Méthode :	p27
1 Problématique :	p28
2 Matériels et Méthodes :	p28
3 Matériels biologique :	p28
Article N°01	
1 Le titre d'article :	p31
2 Les activités réalisés dans ce travail :	p31
3 Protocol suivi :	p31
3.1 Préparation de l'extrait :	p31
3.2 Evaluation de l'effet antimicrobienne d'alcaloïdes extrait <i>d'A.articulata</i>	p34
3.3 Séparation des alcaloïdes présent dans différents extraits :	p34
Article N°02	
1 Le titre d'article :	p34
2 Les activités réalisés dans ce travail :	p34
3 Protocol suivi :	p35
3.1 Préparation de poudre des : <i>C. compressa</i> et <i>S. Hornschuchii</i> :	p35
3.2 Evaluation du l'extraits des algues :	p35
3.3 Préparation de l'inoculum :	p35
3.4 Evaluation de l'activité antimicrobienne des extraits :	p35
3.4.1 Préparation de témoin :	p35
3.4.2 Détermination de concentration minimale inhibitrice (CMI) :	p36
3.4.3 Détermination de concentration minimale bactéricide (CMB) :	p36
Chapitre 3 : Résultats et discussion :	p37
Conclusion et perspective :	p44
Référence bibliographique :	p46

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Squelette de base des flavonoïdes	07
02	Structure chimique des acides phénoliques	08
03	Structure chimique des tanins	09
04	Structure chimique de la lignine	09
05	Structure de base des camarines	10
06	Exemple d'un alcaloïdes pipérine	10
07	Structure de base et les types principales des terpènes	11
08	Structure de caféine	12
09	Structure de codéine	12
10	Berbéris vulgaris	13
11	Structure chimique de la berbérine	13
12	Les 14 groupes des alcaloïdes vrais	15
13	Représentation schématique des vrais et proto-alcaloïdes	16
14	Représentation schématique des pseudo-alcaloïdes	17
15	Structure tridimensionnelle du complexe ADN-berbérine	23
16	Protocole d'extraction de différents types d'alcaloïdes	32
17	Morphologie de deux algues brunes	34
18	La CMI obtenu par extraits contenant des alcaloïdes contre <i>S. aureus</i> et <i>E. coli</i>	43

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Les alcaloïdes médicinaux et leur origine végétal	18
02	L'activité antimicrobienne de certaines classes des alcaloïdes indoliques et iso-quinoléiques	21
03	Les activités antivirales des alcaloïdes	22
04	L'activité antimicrobiennes des extraits d'alcaloïdes d' <i>A. articulata</i>	38
05	Le CMI et CMB ou CMF (mg/ml) des extraits d'alcaloïdes d' <i>A. articulata</i> contre divers microbes	39
06	Effets antimicrobiennes et pourcentage relatif d'inhibition des deux extraits contenant des alcaloïdes contre <i>S. aureus</i> et <i>E. Coli</i>	40
07	Le rapport CMI/CMB des extraits contenant des alcaloïdes par rapport aux souches bactériennes	43

Liste des abréviations

Abréviations et symboles	Symboles utilisés pour les composés mentionnés dans la littérature
UV	Lumière ultraviolet
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
MDR	Multi-Drug-résistance
SARM	Le Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
ADN	Acide désoxyribonucléique
CPT	Camptothécine
HCMV	Cytomégalovirus Humain
H1N1	Virus Influenza A
HIV1	Virus d'Influenza
VACV	Virus de vaccinai
EV71	Entérovirus 71
ARN	Acide ribonucléique
H7N7	Virus d'influenza Avian
DENV	Le virus de la dengue
CHIKV	Virus chikungunya
SARS-COV2	Severe acute respiratoire syndrome coronavirus 2
ATP	Adénosine tris phosphate
HSF1	Facteur de choc thermique 1
VIH	Virus d'immunodéficience Humain
ATCC	American type culture collection
GC/MS	Chromatographie en phase gazeux/spectrométrie en masse
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMF	Concentration minimale fongicide
G	Gramme
MI	Millilitre
T	Température
V/V	Volume/volume
HCl	Acide chlorhydrique
H₂SO₄	Acide sulfurique
Na₂CO₃	Carbonate de sodium
CHCl₂	Dichlorométhane
ADN_r	Acide désoxyribonucléique ribosomale
UFC	Unité formule colonie
µl	Microlitre
µg	Microgramme

BMH	Bouillon Mueller-Hinton
Mm	Millimètre
Mg	Milligramme
AMP	Ampicilline
CHCL₃	Chloroforme
DIZ	Diamètres d'inhibition zone
PRI	Pourcentage relatif d'inhibition

Introduction

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des siècles pour traiter les maladies humaines car elles contiennent des composés à valeur thérapeutique. Plus récemment, l'acceptation de la médecine traditionnelle comme une forme alternative de traitement et le développement de la résistance microbienne aux antibiotiques disponibles ont conduit les auteurs à enquêter sur les plantes médicinales, et en raison de la prise de conscience croissante des effets secondaires négatifs causés par les médicaments modernes, beaucoup recherchent des alternatives, Sans effets secondaires et moins coûteuse (**Hamilton et Shah.,2004**)

Les principes actifs qui composent les plantes médicinales existent sous forme de métabolites secondaires : composés phénoliques, terpénoïdes, alcaloïdes.

Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés d'origine naturelle, le plus souvent végétale, plus ou moins basiques, de distribution restreinte et dotés à faible dose de propriétés pharmacologiques et antibactériennes marquées ; ils agissent comme des bases, comme des alcalis, ceci étant dû à la présence d'azote. Les alcaloïdes se présentent le plus souvent sous l'aspect de cristaux, insolubles dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques (**Dih et Belguendouz., 2017**)

De plus, la résistance microbienne aux antibiotiques est devenue un problème majeur de santé publique ces dernières années, incitant les scientifiques à explorer de nouvelles substances naturelles aux activités antibactériennes, antifongiques et antivirales.

L'objectif de cette étude est l'évaluation de pouvoir antimicrobienne des alcaloïdes. On a s'envisagé cette étude en trois parties :

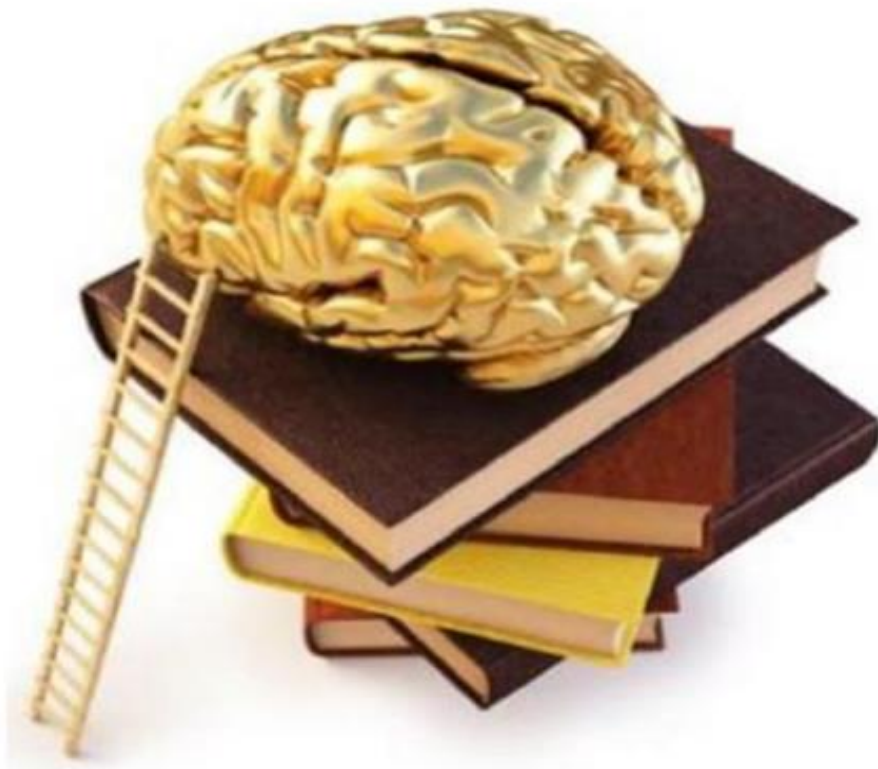
Dans la première partie, nous présentons une synthèse bibliographique qui comporte un chapitre qui était consacré aux plantes médicinales, les métabolites secondaires, les alcaloïdes leur biosynthèse, leur mode d'action et d'extraction et les différentes classes. Ensuite, les différentes familles végétales riches en alcaloïdes, ainsi leurs propriétés pharmacologiques et antimicrobiennes et leur mode d'action

La deuxième partie, est d'ordre expérimental, suite aux conditions, cette partie est présentée sous forme d'un traitement de deux articles. Les résultats trouvés sont discutés dans la partie résultat discussion.

Finalement, la dernière partie consacrée pour une conclusion général.

Partie I :

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIE



1. Les plantes médicinales

1.1 Généralité

Depuis longtemps, l'homme a utilisé les plantes à sa disposition, les traditions humaines se sont développées sur les connaissances et les usages des plantes médicinales pour améliorer la santé humaine (**Iserin., 2001**).

Les plantes médicinales utilisés en médecine traditionnelle sont des plantes possédant un organe à des propriétés médicamenteuses, lorsqu'il utilise à un certain dosage et d'une manière précise, leur action thérapeutique provient de leur principe actif (**Othman et al., 2019**).

Selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : environ 10 % des plantes du monde entier sont considérés comme médicinales (**Schippman et al., 2006**)

Les plantes médicinales possèdent une ou plusieurs des propriétés médicinales : antibactérienne, antifongique, antiviral, anti cancéreux...

- Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés particulières bénéfique pour la santé et renforme un ou plusieurs principes active capable de prévenir, soulager, ou guérir des maladies (**Paul et Ferdinand., 2005**)

1.2 Récolte et culture

L'efficacité d'une plante dépend nécessairement de sa récolte. Dans les cultures des industries pharmaceutiques, on récolte les plantes au moment où la teneur des molécules bioactives est à son point optimal.

Le choix du moment de la récolte dépend du rythme naturel de la vie végétale et aussi de la partie des plantes à récolter.

Conservation et stockage

Après leur récolte, l'idéal serait de faire sécher les plantes à l'ombre par temps chaud dans un endroit vaste et bien ventilé, pour assurer une bonne conservation afin de favoriser l'inhibition de l'activité enzymatique, la dégradation de certains constituants, la prolifération bactérienne.

Si La plante n'est pas destinée à être utilisé dans les 24 à 48 heures il faut de conserver et stoker dans des endroits d'une température et d'une humidité constante (**Paul et Ferdinand., 2005**).

1.3 La phytothérapie

Le terme « Phytothérapie », provient du grec « phytos » qui signifie « plante » et « thérapie » qui signifie « soigner », a été introduite par le médecin Français Henri Leclerc (1870,1955).

La Phytomédecine est l'utilisation de plantes à des fins médicinales et thérapeutiques pour guérir les maladies et améliorer la santé humaine.

La phytothérapie est utilisée dans le monde entier depuis des centaines d'années, les gens se tournant vers des remèdes naturels pour traiter des affections courantes telles que le rhume, les allergies et les problèmes d'estomac (**Shakya.,2016**).

La phytothérapie a été reconnue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une partie importante des soins de santé primaires, et environ 252 médicaments sont dérivés de plantes (**Taylor.,2000**).

En phytothérapie il existe plusieurs façons de préparer les plantes selon les ingrédients et le but pour lequel on veut les utiliser, les méthodes de préparation les plus courantes sont :

- ❖ Les tisanes : à partir de plante fraîche ou sèche, pour avoir un bon résultat il faut la prendre pendant un certain temps (environ 2 semaines) de dose trois tasses par jour et pour adoucir la tisane on peut y ajouter du miel ou de l'extrait de réglisse (**Paul et Ferdinand, 2005**) elles doivent être préparées différemment selon trois procédés :
 - infusion : en plongeant une plante pendant (10 à 15 minutes) dans de l'eau bouillante dans un récipient couvert
 - Décoction : mettre la plante dans l'eau froide puis la faire bouillir entre (5 à 20 minutes) à feu doux avec un couvercle
 - macération : doit se faire dans un récipient à l'abri de l'air et de la lumière en laissant une plante dans un solvant (eau, vin, alcool, huile) à froid pendant un temps assez long, après il suffit de filtrer le mélange et de stocker dans un récipient bien bouché.
- ❖ Le cataplasme : S'obtient en broyant les plantes fraîches et en l'appliquant entre (15 à 20 minutes) sur la zone à traiter.
- ❖ Le sirop : ajouter l'extrait de plante à un sirop de base (ex : sirop simple) 200 g de sucre dissous dans 100 g d'eau chaud
- ❖ La poudre : les plantes séchées à l'ombre sont hachées et pulvérisées dans un mortier, ces plantes sont vendues en sachets (infusette) pour faire des tisanes
- ❖ Les crèmes : certaines plantes entrent dans la composition des crèmes de beauté à cause de leur effet raffermissant ou amincissant.
- ❖ L'extrait : ce sont des macérations aqueuses ou alcooliques plus ou moins concentrées par évaporation on obtient ainsi un extrait fluide épais ou solide (**Paul et Ferdinand, 2005**)

1.4 L'importance de plantes médicinales

On sait que l'homme ancien utilisait les plantes comme médicament grâce à leur extrait thérapeutique, car elles sont utiles dans le traitement de maladie simple comme : le rhume, calme les nerfs, abaisser la tension artérielle ainsi que la prévention des maladies telles que les ulcères, les migraines, la crise cardiaque en plus de certaines allergies.

Les plantes médicinales, en tant que matières premières pour les médicaments, ont des effets efficaces et raisonnables sur la santé des personnes, cependant toutes les plantes synthétisent des composés phytochimiques qui sont bénéfiques pour notre santé car ils ne peuvent pas être synthétisés dans le corps humain (**Martinez et al.,2008**).

Les plantes sont également de riches sources alimentaires, de biomolécules, de vitamines et de minéraux qui sont essentiel ou maintien d'un corps sain. Et ont des rôles pharmacologiques très importants tel que : l'activité antioxydante, antiviral, anticancéreux, antibactérien, antifongique, antiparasitaires (**Shakya.,2016**).

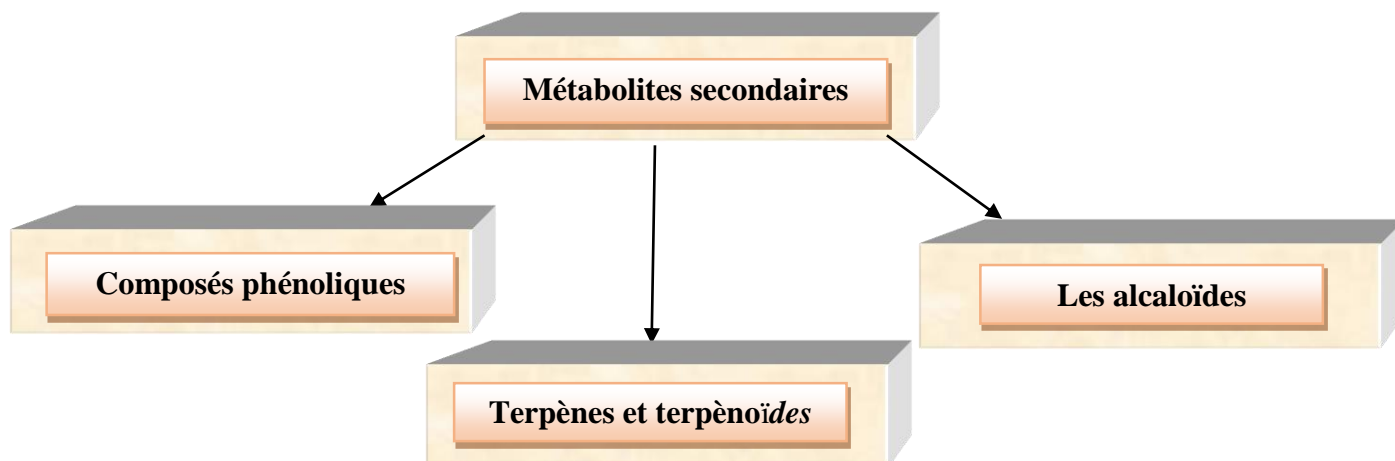
Les plantes médicinales font partie des riches sources d'ingrédients qui peuvent être utilisées dans le développement et fabrication des médicaments et sont considérés comme une source importante en raison de leur valeur thérapeutique, est en cas de traitement complexe comme le cancer il s'est avéré très efficace et être capable de prévenir l'apparition de certaines maladies ce qui contribue à réduire le recours aux traitements (**Bassam, 2012**).

2. Les métabolites secondaires

2.1 Définition

Ce sont des composés biochimiques synthétisés par les plantes médicinales, pour le but de défense contre les insectes, les herbivores, microorganismes (antifongique, antibactérienne, antivirale), aussi contre le stress environnemental (Othman et al., 2019).

2.2 Différents classes des métabolites secondaires



a. Composés phénoliques

- Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des sous-groupes caractérisés par deux ou plusieurs cycles aromatiques existant sous forme d'hétéroside, chacun portant un ou plusieurs groupes hydroxyle phénolique et reliés par un pont carboné (Fig01). Leurs propriétés antimicrobiennes sont probablement dues au fait qu'ils forment des complexes avec les protéines extracellulaires et solubles, Ainsi qu'avec des cellules bactériennes, ils pourraient également perturber les membranes cellulaires. S'ils sont suffisamment lipophiles (Adouane., 2016).

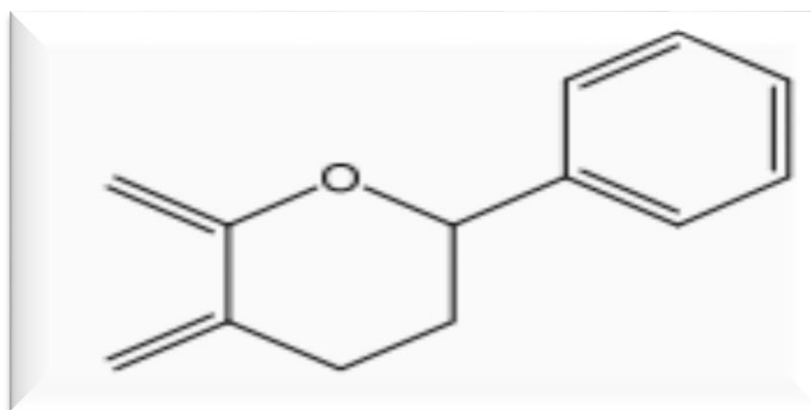


Figure 01 : Squelette de base des flavonoïdes (Rahman et al., 2021)

- Les acides phénoliques

Ce sont des dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique, ils constituent un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle (Fig02). Ils sont solubles dans les solvants polaires. Les acides phénoliques possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques et analgésiques (Iserin., 2001).

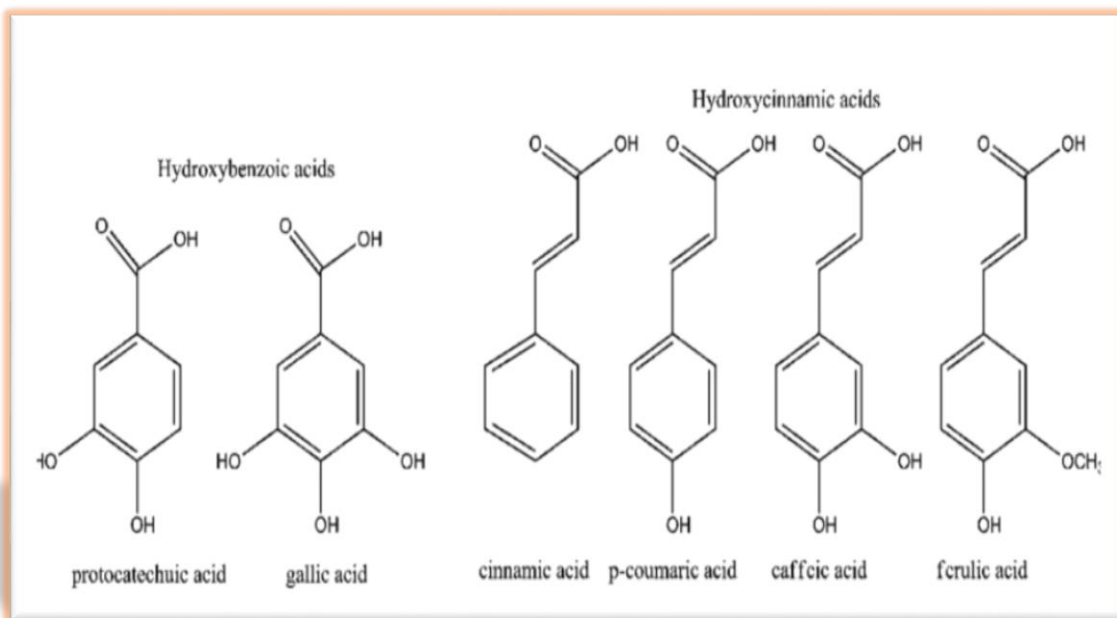


Figure 02 : structure chimique des acides phénoliques (Antonin., 2014).

- Les tanins

Les tanins sont un groupe de substances phénoliques polymères (Fig03). Ils sont divisés en deux grandes catégories : les tanins hydrolysables et les tanins condensés. L'acide gallique constitue la base des tanins hydrolysables, généralement estérifié en plusieurs endroits avec du D-glucose. Les tanins condensés sont plus abondants et sont dérivés de monomères flavonoïdes ; ils peuvent être désignés sous le nom de pro-anthocyanidine (Othman et al., 2019)

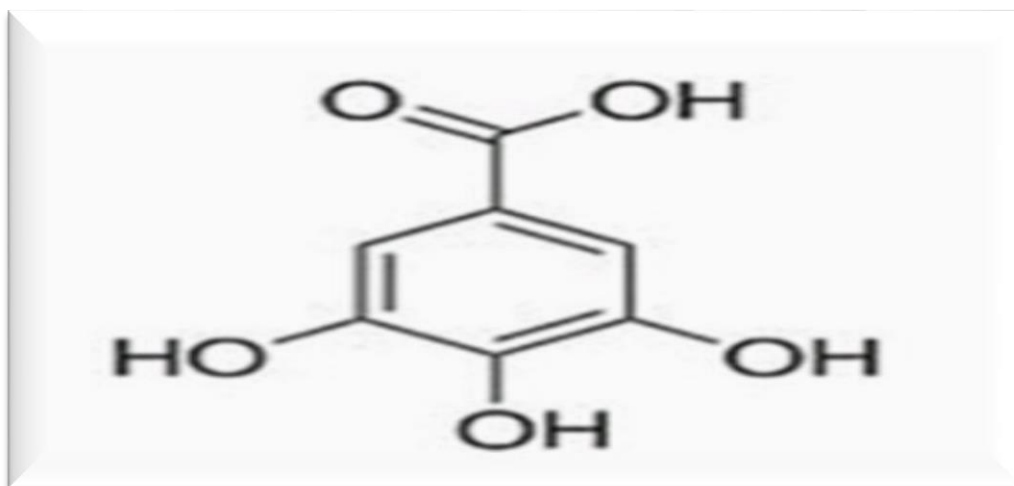


Figure 03 : Structure chimique des Tanins (Othman et al., 2019)

- La lignine

La lignine (du latin *lignum* qui signifie bois) est une biomolécule, plus précisément une famille de macromolécules poly-phénoliques (Fig04), qui est un des principaux composants du bois avec la cellulose et les hémicelluloses (Martone et al., 2009)

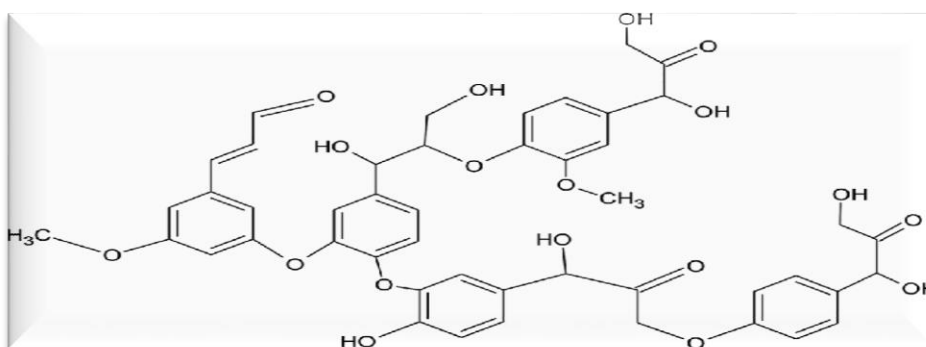


Figure 04 : Structure chimique de la lignine (Mahmoud et al., 2018)

- Les coumarines

Les coumarines sont des substances phénoliques dont les dérivés naturels et synthétiques ont une activité antimicrobienne (Fig05). En particulier, les extraits de coumarine de nombreuses plantes médicinales sont actifs contre les souches de, *Enterobacter aérogènes*, *Enterobacter cloacae*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* (Vaou et al., 2021).

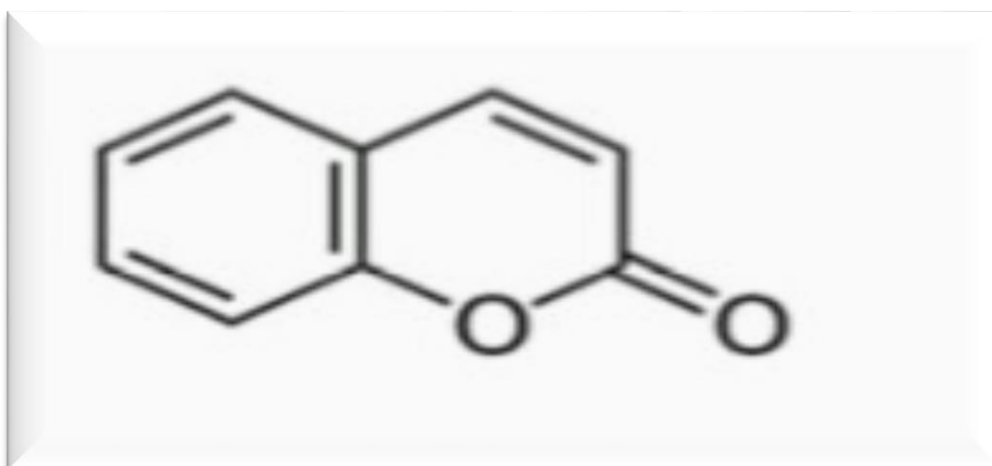


Figure 05 : Structure de base des coumarines (Othman et al., 2019)

b. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés naturels contenant du carbone, de l'hydrogène, de l'azote et de l'oxygène et sont présents dans les tissus végétaux sous forme de sels d'acide organique (par exemple, acétique, malique, lactique, citrique ou oxalique) et / ou de bases faibles telles que la nicotine. De plus, certains alcaloïdes peuvent exister sous forme de glycosides, comme le solanum (solanine), les amides (pipérine) (Fig06), et les esters (atropine, cocaïne) (Abookleesh et al., 2022).

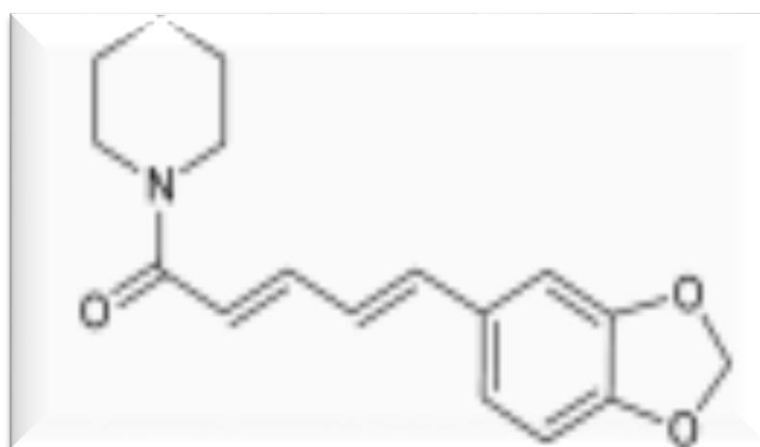


Figure 06 : Exemple d'un alcaloïdes Pipérine (Casciaro et al., 2020).

Au niveau des plantes, les alcaloïdes jouent un rôle important dans la protection des plantes contre les animaux en tant que substances herbivores ; ils ont également les rôles les plus importants en tant que produits d'excrétion du métabolisme de l'azote, substances de réserve, régulateurs de croissance. La nicotine ne permet pas aux larves de tabac de se développer. Premièrement, les alcaloïdes ont des effets bénéfiques sur les plantes synthétiques, ils régulent la croissance et le métabolisme interne des plantes, détoxifient et transforment les substances nocives pour les plantes et protègent les plantes des dommages causés par les UV, tout comme ils le font pour les herbivores (Dih et Belguendouz., 2017).

c. Les terpènes et terpénoïdes

Ce sont des composés lipophiles et peuvent être considérés comme des dérivés de l'isoprène. Selon le nombre d'unités isoprène qui les compose (Fig07), on distingue : Terpènes eux-mêmes (C5) ou monoterpènes C10, sesquiterpènes C15, diterpènes C20, triterpènes C30, tétra terpènes C40 et poly terpènes (C~4000). Les stéroïdes sont des triterpénoïdes, les caroténoïdes sont des tétra terpénoïdes (Takshak et Agrawal., 2019).

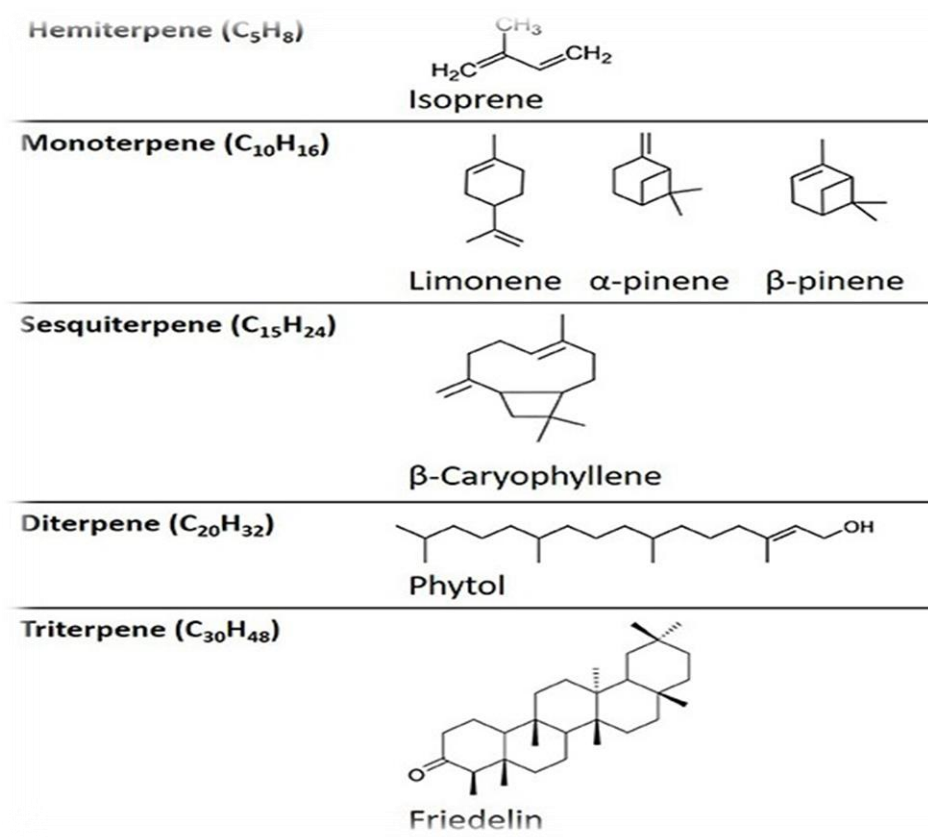


Figure 07 : Structure de base et les types principales des terpènes (Katrina et al., 2021)

3. Les alcaloïdes

3.1 Historique

Le concept d'alcaloïdes est assez nouveau, mais Les connaissances sur la toxicité et les propriétés des plantes et des médicaments alcaloïdes sont très anciennes (**Badiage.,2011**)

Le premier alcaloïde à être isolé dans un état spécifique Était « la morphine » extraite de l'extrait de latex Du pavot *Papaver somniferum*. (**Marc, 2000**).

Le terme « alcaloïdes » a été inventé par le chimiste allemand Carl F.W. Meissner (1792-1853) en 1819 et été dérivé du nom arabe al-kali, lié à la plante à partir de laquelle le soda a été isolée pour la première fois (**Croteau et al,2000**).

3.2 Définition

D'après **Jean2009**, les alcaloïdes sont des composés organiques d'origine naturelle, reproductible par voie synthétique, le plus souvent végétale, plus ou moins basique et azotée, contiennent des atomes de l'hydrogène, du Carbone, de brome et le phosphore

Les alcaloïdes sont un grand groupe de métabolite secondaires produits par divers organismes tels que les bactéries, les champignons, les animaux et surtout par les plantes (**Ain et al, 2016**)

Au début du 19 siècle la notion d'alcaloïdes est inventée à partir de l'alcali qui signifie « base » et le suffixe oïde synonyme de « comme »

Les plantes peuvent contenir de très petites quantités de 10 à 15, et parfois jusqu'à 20 %, d'alcaloïdes, car ils sont présents dans environ 300 familles de plantes. Il existe plus de 18 000 alcaloïdes provenant de diverses sources. (**Numonjonov et Gulomjon, 2021**)

Typiquement le nom des alcaloïdes se termine par « INE »

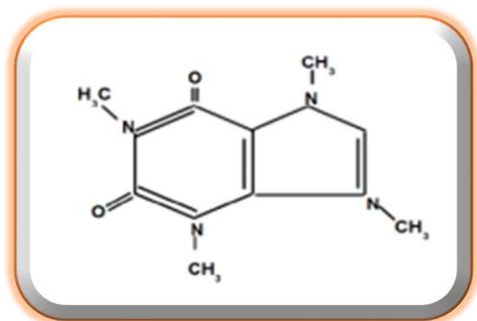


Figure08 : caféine (**Shakya.,2016**)

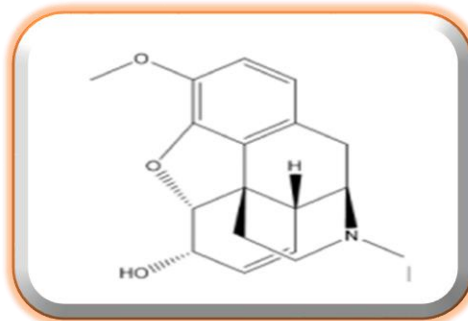


Figure09 : codéine (**Pratiwi et al.,2021**)

Il existe plusieurs façons de nommer les alcaloïdes car ils peuvent être nommés en fonction de la plante à partir de laquelle ils ont été isolés. Par exemple :



Figure 10 : *Berberis vulgaris* (Stermitz et al., 2000)

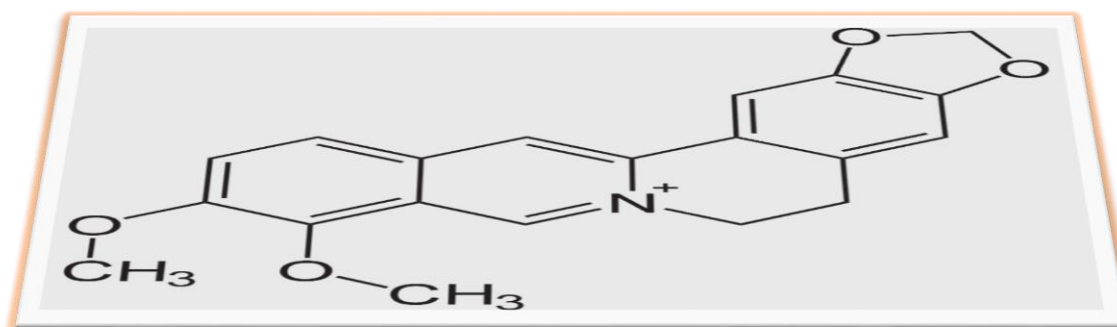


Figure 11 : Structure chimique de la berbérine (Singh et al., 2022).

3.3 Nature et localisation

Le caractère basique des alcaloïdes permet la formation de sels avec des acides minéraux (chlorures, sulfates, nitrates) ou des acides organiques (tartrates, sulfamates et maléates). Les sels d'alcaloïdes sont généralement solubles dans l'eau et dans les alcools dilués, et ils sont, sauf dans de rares cas, non solubles dans les solvants organiques. Les sels cristallisés se conservent assez bien et sont la forme commerciale courante de ces composés (Bribi., 2018).

Les alcaloïdes peuvent être présents dans toutes les parties de la plante ou confinés à des tissus spécifiques tels que les racines et les graines. Leurs fonctions écologiquement importantes comprennent la protection des plantes contre les ravageurs et les herbivores et l'attraction des insectes pour la pollinisation. Ils sont également importants d'un point de vue pharmacologique (**Takshak et Agrawal.,2019**).

3.4 Biosynthèse des alcaloïdes

La synthèse des alcaloïdes se produit dans le réticulum endoplasmique ; les alcaloïdes sont alors concentrés dans la vacuole. Généralement, la production d'alcaloïdes est observée dans les tissus en croissance (jeunes racines, jeunes feuilles) Dans tous les cas, la première étape est la décarboxylation des acides aminés par des décarboxylases spécifiques, à leur niveau se produit une séparation du métabolisme primaire. L'ornithine et la lysine, la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane sont les points de départ de la synthèse de nombreux alcaloïdes ; l'asparagine, la proline, l'acide glutamique et l'histidine sont moins courants (**Jean, 2000**).

3.5 Mode de détection

Les réactifs peuvent être utilisés pour mettre en évidence les alcaloïdes, notamment ceux qui donnent des réactions colorées caractéristiques de groupes d'alcaloïdes :

- Le paradiméthyl amino-benzaldéhyde pour les alcaloïdes de l'ergot de seigle.
- Le sulfate de cérium et d'ammonium qui différencie les indoles (jaunes), les dihydroindoles (rouges), les β -anilinoacrylates (bleus), les Ox-indoles.
- La ninhydrine pour les arylalkylamines.
- La réaction de Vitali-Morin pour les esters de l'acide tropique.
- Les réactifs au chlorure ferrique en milieu chlorhydrique (tropolones) ou perchlorique (*Rauwolfia*).

Les réactions citées ci-dessus permettent de caractériser la présence des alcaloïdes, mais sont insuffisantes pour vérifier l'identité d'une drogue ; elles ne donnent pas non plus de renseignements sur la composition d'un mélange (**Mamadou, 2011**).

On peut réaliser la présence des alcaloïdes par des réactions de précipitation avec les réactifs de Mayer, de Wagner, de Dragendorff, l'apparition d'un précipité blanc, brun et orange respectivement, révèle la présence d'alcaloïdes (**Azzi.,2013**)

3.6 Mode d'extraction

En raison du grand intérêt suscité par ce précieux composé, les chercheurs du monde entier se sont efforcés de trouver de nouvelles et meilleures techniques

d'extraction des bases, comme tous les autres récepteurs secondaires (**Rajbir et Sajor, 2015**)

L'extraction des alcaloïdes par chromatographie sur papier semble être la méthode d'extraction la plus simple, la plus rapide et la moins chère. La chromatographie liquide à haute performance pour la séparation des alcaloïdes par (HPLC) a été très précise et a pu détecter de très petites quantités de composés, D'autres méthodes utilisées pour extraire les alcaloïdes sont la méthode assistée par micro-ondes, la méthode assistée par ultrasons, la méthode d'extraction du dioxyde de carbone, et une combinaison d'ultrasons et de dioxyde de carbone. Antihypertenseurs d'alcaloïdes (**Zhou et al, 2012**).

3.7 Les différentes classes des alcaloïdes

Il existe deux grandes divisions dans la classification selon la structure chimique. La première division contient les alcaloïdes non hétérocycliques ou atypiques, également appelés proto-alcaloïdes ou amines biologiques, contenant de l'azote dans une chaîne latérale comme l'hordéines ou N-méthyl tyramine, colchicine et érythromycine. les hétérocycliques ou alcaloïdes typiques (les alcaloïdes vrais), contenant de l'azote dans l'hétérocycle tels que les hydrines appartenant au groupe pyrrole et groupe pyrrolidine, et la quinine appartenant au groupe quinoléine. La deuxième division peut être divisée en 14 groupes en fonction de l'anneau (**Othman et al., 2019**).

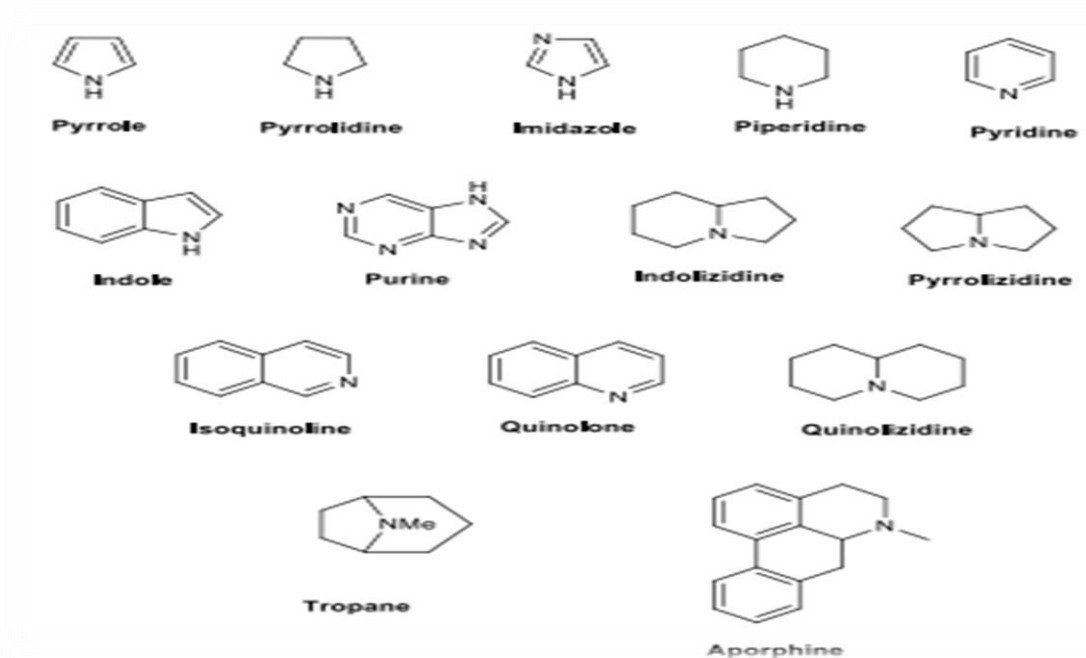


Figure 12 : les 14 groupes des alcaloïdes vrais (**Casciaro et al., 2020**)

Selon l'origine biosynthétique, on divise les alcaloïdes :

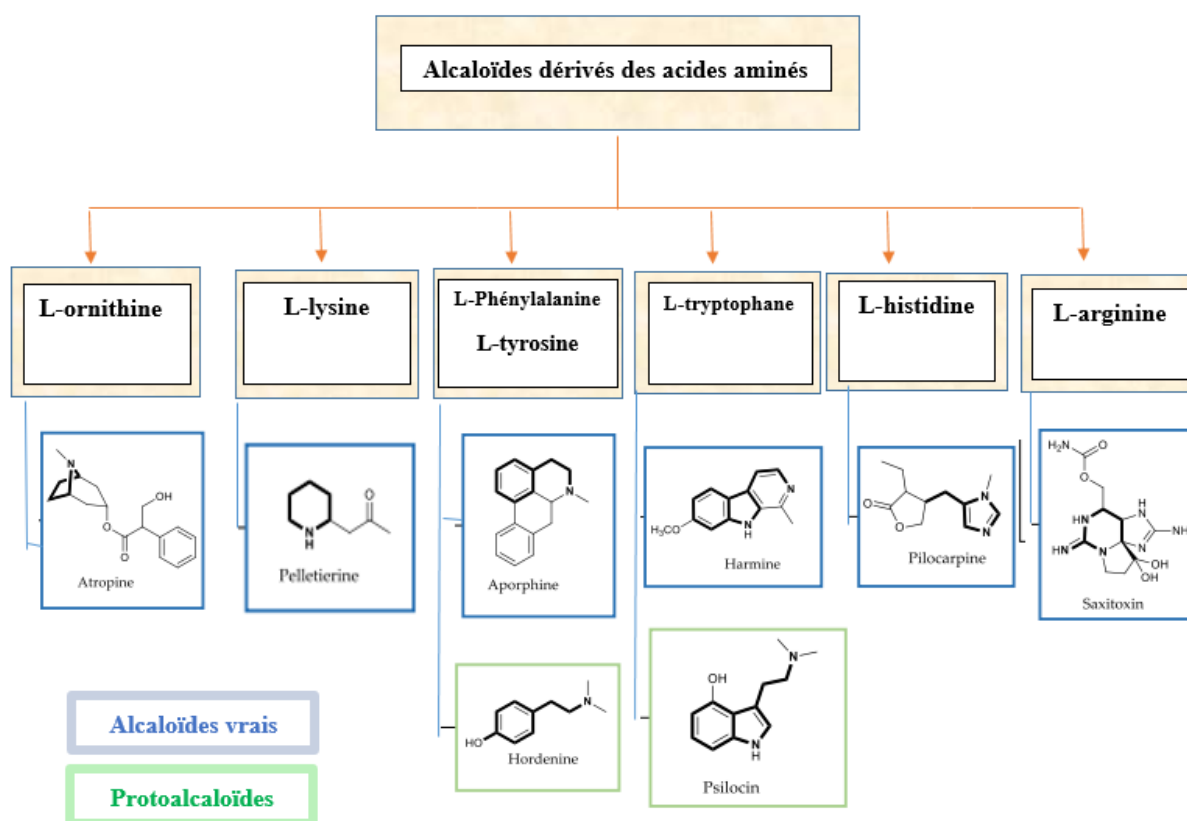


Figure 13 : Représentation schématique des vrais et proto-alcaloïdes. Le squelette d'acides aminés dérivé du précurseur naturel est en gras (Casciari et al., 2020).

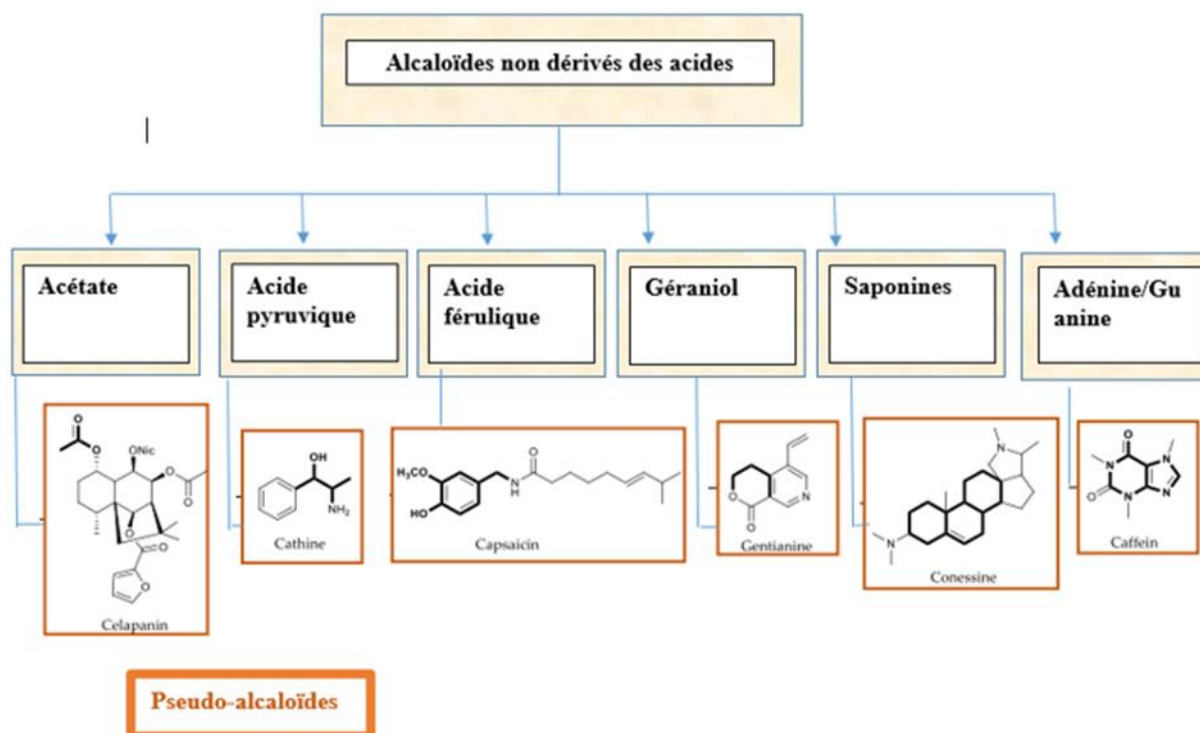

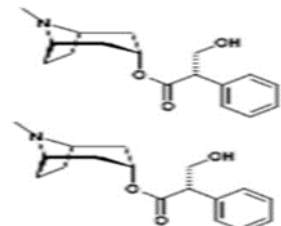

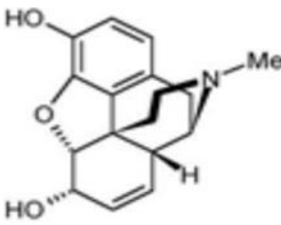

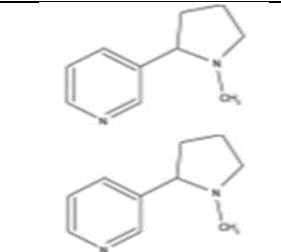

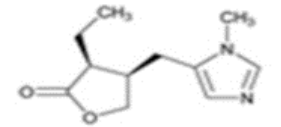

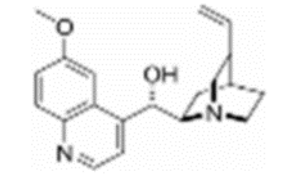

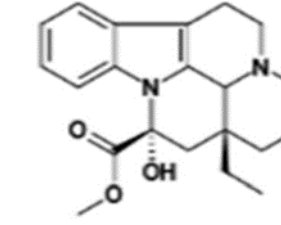


Figure 14 : Représentation schématique des pseudo-alcaloïdes. Le squelette carboné dérivé du précurseur naturel est en gras (Casciaro et al., 2020).

3.8 Les familles végétales riches en alcaloïdes

Tableau 01 : les alcaloïdes médicinaux et leur origine végétale (Arpita., 2017)

Alcaloïdes	Nom de plant	Photo de plant	Structure
Atropine	<i>Atropa belladonna</i>		
Morphine	<i>Papaver somniferum</i>		
Nicotine	<i>Nicotiana tobacum</i>		
Pilocarpine	<i>Pilocarpus pennatifolius</i>		
Quinidine	<i>Cinchona officinalis</i>		
Vincamine	<i>Vinca minor</i>		

4. Les propriétés médicales et pharmacologiques des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont utilisés dans plusieurs médicaments, ils affectent chez l'être humain le système nerveux particulièrement les transmetteurs chimiques tels

l'acétyl choline, norépinephrine, acide γ -aminobutyrique, dopamine et la sérotonine (Bribi.,2018).

D'autres effets pharmacologiques sont attribués également aux alcaloïdes telles que l'effet analgésique, anticholinergique, anti-malaria, antihypertensives, antitussive, stimulant centrale, dépressant cardiaque et diurétique narcotique, anti-tumeur et sympathomimétique (Millimouno et al.,2014).

Les alcaloïdes ont de nombreuses utilisations en milieu thérapeutique, au niveau du :

- Système nerveux centrale, qu'ils soient dépresseurs ou stimulants.
- Système nerveux autonome : sympathomimétiques, parasympholytiques, anticholinergiques.
- Système cardiovasculaire (Glade et al.,2018).

5. Mécanisme d'action des alcaloïdes contre les mécanismes de résistances bactériennes

La diversité chimique dans les plantes fournit une large source de composés modifiant la résistance aux antibiotiques. Cependant, la plupart de ces composés en principes les alcaloïdes Agissent en synergie avec les inhibiteurs intrinsèques de l'efflux. Ainsi, ces composés pourraient augmenter la sensibilité des bactéries aux antibiotiques, par l'inhibition de l'expression des gènes de la pompe d'efflux :

- Berbérine, et les alcaloïdes pyrrole–imidazole sont des inhibiteurs de la formation de biofilm bactérienne par le blocage de synthèse des protéines qui forment les pompes des efflux, donc la stérilisation par les agents antibactériennes doivent plus efficaces (Yan et al., 2021).

Darabpour et al. Ont évalué l'effet antimicrobien des extraits de *Peganum harmala* contre plusieurs isolats cliniques MDR (Multi-Drug-Résistance) Gram-positifs et Gram-négatifs et ont rapporté que l'extrait brut de graines et de racines de *P. harmala* présentait un bon effet synergique lors de la Co-administration avec la novobiocine, la carbénicilline et la colistine. Des recherches plus poussées ont révélé que les graines et l'extrait de racines de *P. harmala* sont une source considérable de β -carboline telles que l'harmaline, le haman (Casciaro et al., 2020)

Plusieurs études ont rapporté que la plupart des alcaloïdes de la clavine n'avaient pas d'activité antibactérienne en soi mais se comportaient comme des coadjuvants d'antibiotiques, par exemple : lys ergol et chanoclavine (Casciaro et al., 2020).

6. Les propriétés antimicrobiennes des alcaloïdes

Les médicaments sont considérés comme des agents importants contre les micro-organismes et comprennent les alcaloïdes naturels, un groupe de composés

organiques essentiels contenant de l'azote ayant une activité biologique importante (Bate et al.,2020).

Ces dernières années, l'activité antibactérienne des alcaloïdes a joué un rôle important dans le traitement de nombreuses maladies infectieuses, ce qui a conduit les chercheurs à se tourner vers ces récepteurs végétaux prometteurs. Par conséquent, diverses méthodes d'extraction ont été développées pour obtenir des résultats purs, De nombreuses études menées in vivo ont rapporté que les alcaloïdes ont divers effets biologiques, notamment anticancéreux antiviraux anti-inflammatoires antibactériennes et antifongiques (Liu et al.,2020).

Les propriétés antibactériennes

Ces dernières années, les alcaloïdes ont été largement distribués dans la nature, en tant que produits médicinaux naturels en raison de leur activité antibactérienne (Qiu et al.,2014)

Les alcaloïdes indoliques et les alcaloïdes iso-quinoléiques font partie des principaux composés à activité antibactérienne (Tableau02) :

Tableau 02 : l'activité antimicrobienne de certaines classes des alcaloïdes indoliques et iso-quinoléique (Bruno et al.,2020).

Nom commun	Micro-organisme testé	Effet antibactérienne	La source
Berbérine	SARM P. aeruginosa	Inhibiteur de la pompe à efflux Intercalant l'ADN	Espèce : <i>Berberis vulgaris</i>
Chélérythrine	SARM S. aureus	Inhibiteur de la biosynthèse des protéines	Espèce : <i>Toddalia asiatica</i>
Roemerine	S. aureus B. subtilis	Améliorateur de perméabilité de la membrane	Espèce : <i>Annona senegalensi</i>
Harmaline	SARM	Inhibiteur de la pompe à efflux	Espèce : <i>Strichnos d'Afrique</i>
Nigritanine	S. aureus	Inhibiteur de la pompe à efflux	Espèce : <i>Ipomoea muricata</i>
Lysergol	E. coli	Inhibiteur de la pompe à efflux	Espèce : <i>Ipomoea muricata</i>

Les propriétés antifongiques

- La chélérythrine et la sanguinarine ont une activité antifongique efficace (**wianowska et al.,2018**)
- Les composés alcaloïdes bruts extraits des graines de *Carthamus tinctorius* ont une activité antifongique, notamment contre les espèces d'*Aspergillus*. Et les alcaloïdes déter-pénoïdes isolés de *Delphinium peregrinum* possèdent des activités antifongiques (**Alhilal et al.,2021**)
- L'alcaloïde extrait du *d'Asparagus Albus* a une activité efficace contre les champignons tels que *Fusarium oxysporium*. En plus la palmitine et berbérine et jatrorrhizine extraite de *Mahonia aquifolium* a une activité antifongique efficace (**Alami et al.,2022**)

Les propriétés antivirales

Des alcaloïdes naturels ont été développés avec succès en agents chimio thérapeutiques tel que la camptothécine (CPT), un inhibiteur connu de la topoisomérase 1, et la vinblastine, un médicament antinéoplasique puissant (**Fraje et al.,2022**)

Les alcaloïdes sont la plus grande classe de médicaments antiviraux, avec un large spectre de liaison antivirale appropriées. Selon des enquêtes indépendantes préliminaires menées, les alcaloïdes représentent les 22% les plus importants des phytochimiques antiviraux menés contre 15 familles de virus (**Moradi et al.,2018**).

Le tableau suivant représente l'effet des alcaloïdes contre les virus et leur interaction avec les composants cellulaires :

Tableau 03 : les activités antivirales des alcaloïdes (**Fraje et al.,2022**)

Alcaloïdes	La source	Virus	Activité
Berbérine	<i>Berberis vulgaris</i>	HCMV	Empêche la reproduction des virus
	<i>Hydrastis canadensis</i>	H1N1	Inhibe la production des protéines
Buchapine	<i>Euodia roxburghiana</i>	HIV1	Inhibe la rétrotranscription
Camptothécine	<i>Ophiorrhiza mungos</i>	VACV	Inhibe la synthèse de l'ADN viral
	<i>Camptotheca Acuminata</i>	EV71	Inhibe la réplication et la traduction de l'ARN viral
Thalimonine	<i>Thalictrum simplex</i>	H7N7	Inhibe la reproduction virale

Tomatidine	Peau et feuilles de tomates	DENV	Inhiber la réplication
		CHIKV	Inhibent l'infection de trois génotypes différents de CHIKV
Homorringtonine	<i>Céphalotaxus fortune</i>	SARS-COV-2	Inhibitions de la réplication

7. Les mécanismes d'action des alcaloïdes sur les microorganismes

7.1 Bactérie

- Inhibition de l'acide nucléique bactérien et de la synthèse des protéines

L'endommagement des molécules d'ADN/ARN ou l'inhibition de la réplication de l'ADN empêche l'expression des gènes de virulence, (synthèse des protéines) ce qui affecte les traits des bactéries ainsi que leur croissance et leur reproduction (Othman et al., 2019).

La berbérine possède la capacité de se lier aux acides nucléiques bactériens, la liaison se fait par intercalation entre deux paires de bases et d'une façon non spécifique (Fig15) (Jin et al., 2010).

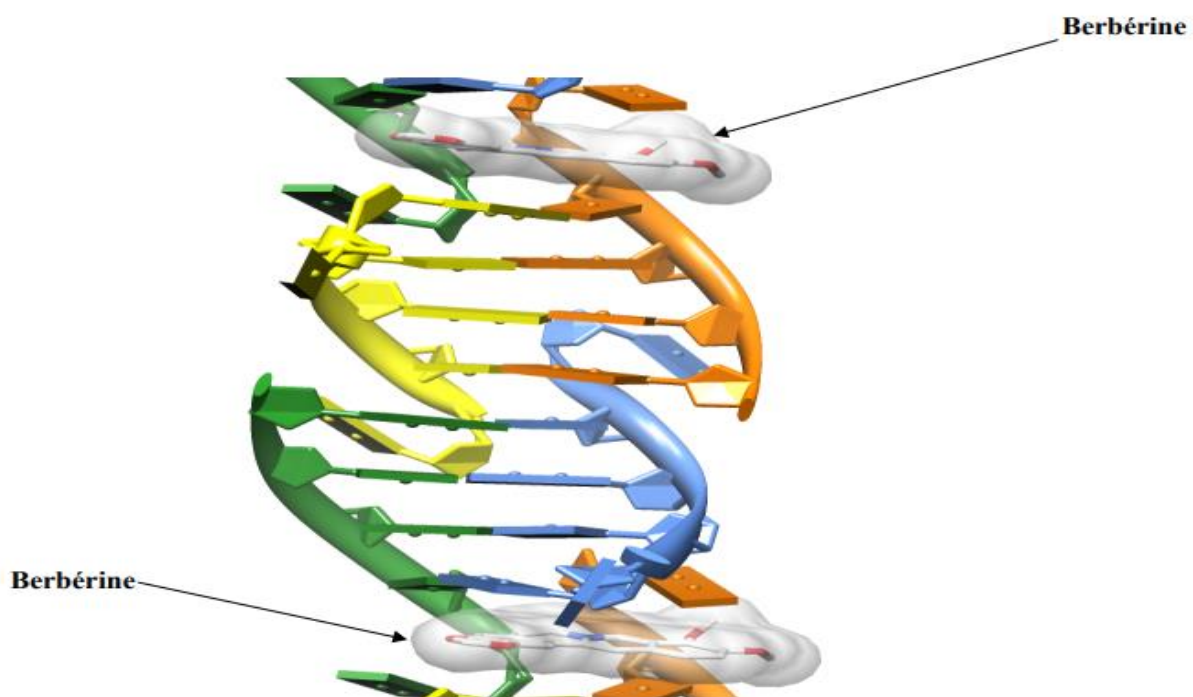


Figure 15 : Structure tridimensionnel du complexe ADN-berbérine (Marta et al., 2011).

➤ Effet sur la perméabilité de la membrane cellulaire bactérienne

De graves dommages à la membrane cellulaire bactérienne brisent la barrière protectrice de la cellule et provoquent la libération d'un grand nombre de molécules. De plus, la fonction de défense de la paroi cellulaire est perdue, et la fonction de transport et la fonction de transfert d'information de la membrane cellulaire sont bloquées (**Yan et al., 2021**).

➤ Inhibition des pompes à efflux

L'inhibition de l'expression des gènes de la pompe d'efflux empêche l'épuisement des niveaux antibactériens intracellulaires par l'activité des pompes d'efflux MDR (Multi-Drug-Resistance), ce qui empêche la résistance bactérienne et améliore les effets antibactériens (**Mabhiza et al., 2016**).

➤ Inhibition du métabolisme bactérienne

Les alcaloïdes peuvent également exercer des activités antibactériennes en interférant avec les métabolismes primaire et énergétique des bactéries pour bloquer les toxines bactériennes ou inhiber la croissance bactérienne. Par exemple l'inhibition de l'ATP synthèse affecte de nombreux processus métaboliques normaux chez les micro-organismes, ce qui peut entraîner la mort biologique (**Yan et al. 2021**).

7.2 Champignon

Les alcaloïdes inhibent la croissance des champignons par divers mécanismes, notamment l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, et ils ciblent la voie d'intégrité de la paroi cellulaire par exemple: l'action de la berbérine contre *Candida albicans*, altérer la fonction mitochondriale, production de stress oxydatif (les gènes de stress oxydatif), la transcription de facteur de choc thermique (HSF1), et la modulation de l'hème, ce qui affecte les traits des champignons (**Khan et al., 2017**).

7.3 Virus

L'activité antivirale des alcaloïdes n'est pas négligeable. Elle a été mise en évidence à travers des études in vitro et in vivo sur plusieurs virus tels que celui de l'influenza H1N1 (**Chebili, 2012**).

La capacité des alcaloïdes à inhiber la synthèse d'ADN et d'ARN dans plusieurs familles de virus via différents mécanismes

- L'évétine présente une activité inhibitrice remarquable en bloquant la transcriptase inverse du VIH.
- La camptothécine est un inhibiteur de l'ADN topoisomérase 1 qui inhibe la réplication et la traduction de l'ARN de l'entérovirus, modifiant l'ADN matrice et affectant ainsi la synthèse de l'ADN et de l'ARN (**Abookleesh et al., 2022**).

Plusieurs alcaloïdes se sont révélés être de puissants inhibiteurs de la synthèse des protéines

- L'émétine est inhibée la traduction virale par l'association à La sous-unité ribosomique 40S semble (un récepteur spécifique de l'émétine)

Certains alcaloïdes peuvent bloquer la formation de liaisons peptidiques

- L'interaction de la lycorine avec la région C-terminale des poly-protéines lors de l'étape d'élongation de la chaîne polypeptidique dont elle a été bloquée (**Abookleesh et al., 2022**).

8.les travaux antérieurs des alcaloïdes en Algérie

Les résultats de certaines études menées sur 60 échantillons de céréales (blé et orge) d'Algérie ont montré qu'elles contiennent naturellement six alcaloïdes majeurs de l'ergot. Ergométrine, Ergosine, Ergotamine, Ergocornine, Ergocriptine, Ergocristine, utilisant la chromatographie liquide à haute performance (**Carbonell-Rozas et al., 2021**)

L'examen phytochimique des espèces de *Peganum Harmala* a été réalisé sur des échantillons de plantes prélevés dans la région de l'Harmalia dans le nord-est de l'Algérie. Les résultats ont montré la présence de composés chimiques dont les plus importants sont les alcaloïdes (représentent le pourcentage le plus important de composés chimiques est de 3,94%) (**Benbott et al., 2013**)

Asparagus albus L est une plante médicinale qui pousse spontanément dans la région de Brezina wilaya d'El Bayadh. Des composés alcaloïdes ont été extraits de différents organes (rameaux, écorce, racines) de la plante d'asperge pour tester son activité antioxydante et antifongique. L'activité antioxydante des extraits d'asperges a été évaluée et les résultats ont montré que le rendement d'alcaloïdes est de 8,1% (**Alami et al., 2022**).

Cette étude a porté sur la comparaison de deux espèces, *Hyposcyamus albus* et *Hyposcyamus muticus*. Récoltées dans deux régions différentes, Aris (wilaya semi-aride de Batna) et Djanet (wilaya aride d'Illizi). L'examen chimique a montré que les parties aériennes contiennent presque toutes les classes de récepteurs secondaires, les alcaloïdes, les flavonoïdes, les coumarines. L'évaluation quantitative des alcaloïdes a montré que la teneur totale en alcaloïdes varie selon les espèces et les conditions climatiques, constatant que le niveau d'alcaloïdes à *Hyposcyamus albus* est estimé à 0,51% et à *Hyposcyamus muticus* à 0,32% (**Kebaili et al., 2019**).

Partie II :

EXPÉRIMENTALE

TRAITEMENT D'ARTICLE





Chapitre 02 :
Matériel et Méthode

1. Problématique

Les alcaloïdes sont connus pour divers effets bénéfiques, l'activité antimicrobienne a été largement étudié, en tant que développement possible de remèdes pharmaceutiques

L'objectif de ces études est l'évaluation de pouvoir antimicrobien des alcaloïdes extraits de :

- *Anabasis articulata*
- Algues brun marines : *Cystoseira compressa*
Sargassum hornschurchii

2. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans cette étude est constitué de :

- Les tiges d'*Anabasis articulata* récoltée de la région de Béchar (sud-ouest algérien)
- Les algues brun marines *C. compressa* et *S. hornschurchii* collecté du côté ouest de Libya

3. Matériel biologique

- L'activité antimicrobienne des extraits étudiés :

- Les extraits de *A. articulata* ont été testé sur 07 souches bactériennes et une souche fongique

Souches bactériennes	Souche fongique
Bactérie a Gram (+) - <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 - <i>Listeria monocytogenes</i> ATCC19111 - <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 - <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	- <i>Candida albicans</i>
Bactérie a Gram (-) - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853 - <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739 - <i>Klebsiella pneumoniae</i>	

- Les extraits d'algues brun ont été testé sur 06 isolats bactériennes :

<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
- <i>S. aureus</i> 122	- <i>E. coli</i> 015749
- <i>S. aureus</i> 182	- <i>E. coli</i> 015752
- <i>S. aureus</i> 287	- <i>E. coli</i> 015755



GC/MS analysis, and antioxidant and antimicrobial activities of alkaloids extracted by polar and apolar solvents from the stems of *Anabasis articulata*

Nabila Belyagoubi-Benhammou¹ · Larbi Belyagoubi¹ · Angelo Gismondi² · Gabriele Di Marco² · Antonella Canini² · Fawzia Atik Bekkara¹

Received: 30 December 2018 / Accepted: 15 March 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

Anabasis articulata is a plant widely used in popular medicine to treat several pathologies in Algerian Sahara, such as diabetes. It is also associated with two other plants to cure certain types of cancer. Few research studies have been conducted on phytochemical analysis and in vivo biological activities of this species. However, no report is available on chemical elucidation of alkaloids and their antioxidant and antimicrobial properties. This study aims to characterise alkaloids in *A. articulata* stems and to evaluate their antioxidant and antimicrobial effects. Alkaloids extraction was carried out using polar (E1; E2.1; E2.2) and apolar solvents (E3), while chemical characterisation was performed by GC/MS. In vitro antioxidant activity was assessed by three tests: total antioxidant capacity (TAC), DPPH scavenging assay and β -carotene–linoleate inhibition. For antimicrobial activity, eight different microorganisms were tested. The results suggest that E2.2 extract had the highest TAC value (14.742 ± 0.224 mg AAE/g DM), but E3 extract presented the highest DPPH scavenging activity ($EC_{50} = 1.242 \pm 0.168$ mg/mL) and a strong β -carotene–linoleate inhibition ($EC_{50} = 0.943 \pm 0.027$ mg/mL). In addition, E3 extract had the strongest inhibitory effects against all tested microorganisms and produced inhibition zones ranging between 9 and 20 mm, while the MICs of this extract ranged from 0.781 to >100 mg/mL and the MBCs ranged between 1.562 and >100 mg/mL. Forty-nine compounds belonging to 16 families, namely cyclopeptide alkaloids, steroid alkaloids, quinoline alkaloids, camptothecin alkaloids, quinazoline alkaloids, quinazoline alkaloids, isoquinoline alkaloids, isoquinolone alkaloids, indole alkaloids, terpene indole alkaloids, pyridine/pyrrolidine alkaloids, piperidine alkaloids, pyrrolizidine alkaloids, purine alkaloids, acridone alkaloids, benzazone alkaloids and homolycorine-type Amaryllidaceae alkaloids were identified. Therefore, *A. articulata* can be considered as a source of antioxidant and antimicrobial agents.

Keywords *Anabasis articulata* · Alkaloids · GC/MS · Antioxidant activity · Antimicrobial activity



Alkaloids Rich Extracts from Brown Algae Against Multidrug-Resistant Bacteria by Distinctive Mode of Action

Rabia Alghazeer¹ · Salah Azwai² · Aboubaker M. Garbaj³ · Amr Amr⁴ · Sana Elghmasi⁵ · Maammar Sidati⁶ · Ervia Yudiati⁷ · Mahasn G. Kubbat⁸ · Areej A. Eskandrani⁹ · Ghalia Shamlan¹⁰ · Wafa S. Alansari¹¹

Received: 6 October 2020 / Accepted: 21 March 2021
© King Fahd University of Petroleum & Minerals 2021

Abstract

Algal alkaloids are widely used for their pharmacological properties as antimicrobial agents. This study determined the antibacterial activities of algal alkaloid-rich extracts against isolates of multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O157, as well as the probable mode of action underlying their antibacterial effect. The total alkaloids were extracted from two Libyan brown algae, namely *Sargassum hornschurchii* and *Cystoseira compressa* and tested against six different isolates from the bacteria mentioned above using the agar-well diffusion method, and their mode of action on isolates was evaluated by several bacterial physiological indicators, including intracellular potassium ion efflux and nucleotide leakage. Also, the extracts' hemolytic activity was assessed as an indicator of their cytotoxicity on red blood cells. Although not to the same extent, both alkaloid extracts presented antibacterial activities against all tested isolates with no evidence of bacterial regrowth. The alkaloid extract from *S. hornschurchii* exerted the best effect on bacteria growth with minimum inhibitory concentration values ranging between 125 and 500 mg/mL. The results showed that the alkaloid extracts significantly induced a distinct release of nucleotide and potassium ions out of the cell membrane, indicating that they cause a change in the fluidity or permeability or both of the cell membrane. Moreover, the results revealed that there were very low cytotoxic effects. Therefore, algal alkaloids may contribute to the development of potential antibacterial agents in the future.

Keywords Alkaloids · Antibacterial activity · *Cystoseira compressa* · *Escherichia coli* · *Sargassum hornschurchii* · *Staphylococcus aureus*

Article N°01 :**1. Titre d'article**

Analyse GC/MS, et activité antimicrobiennes et antioxydantes des alcaloïdes extraits par des solvants polaires et apolaires des tiges d'*Anabasis articulata*.

2. Les activités réalisées dans ce travail

L'isolement des alcaloïdes d'*Anabasis articulata* en utilisant des mélanges de solvants polaire et apolaire afin d'obtenir quatre fractions d'extraction différents (E1, E2.1, E2.2, E3). L'évaluation des activités antimicrobiennes de ces extraits a été réalisée par la méthode de diffusion sur disque d'agar, l'identification de leurs constituants en alcaloïdes a été faite par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS).

D'après **Benhammou et al**, Cette étude comprend les étapes suivantes :

- Préparation d'extraits d'alcaloïdes (extraction par solvant polaire et apolaire)
- Evaluation de l'effet antimicrobien des extraits de plante
 - Préparation des souches microbiennes
 - Réalisation de l'activité antimicrobiennes par la méthode de diffusion sur disque d'agar
- Détermination de concentration minimal inhibitrice (CMI), concentration inhibitrice bactéricide (CMB), concentration minimal fongicide (CMF)
- La séparation des alcaloïdes par la chromatographie GC/MS

3. Le protocole suivi

D'après Benhammou et al, Le travail comprend les étapes suivantes :

3.1. Préparation de l'extrait

- Séchage des échantillons de tiges d'*Anabasis* à une température ambiante (27 à 32°C) dans un endroit d'une humidité (65-70%), puis le broyage afin d'obtenir une poudre moyennement fine
- Macération de 65g de poudre de tige dans 133ml d'éther de pétrole pendant 24h
- Filtration
- Séchage dans une étuve à 37°C après, l'extraction a été faite par deux méthodes :
 - A - extraction par solvant polaires

Ce procédé a été réalisé afin d'identifier la teneur en alcaloïdes totaux(E1). La détermination de la teneur en alcaloïdes basiques et tétravalents a été faite à l'aide de méthode Stas-Otto (**Kalla.,2012**) (E2.1).

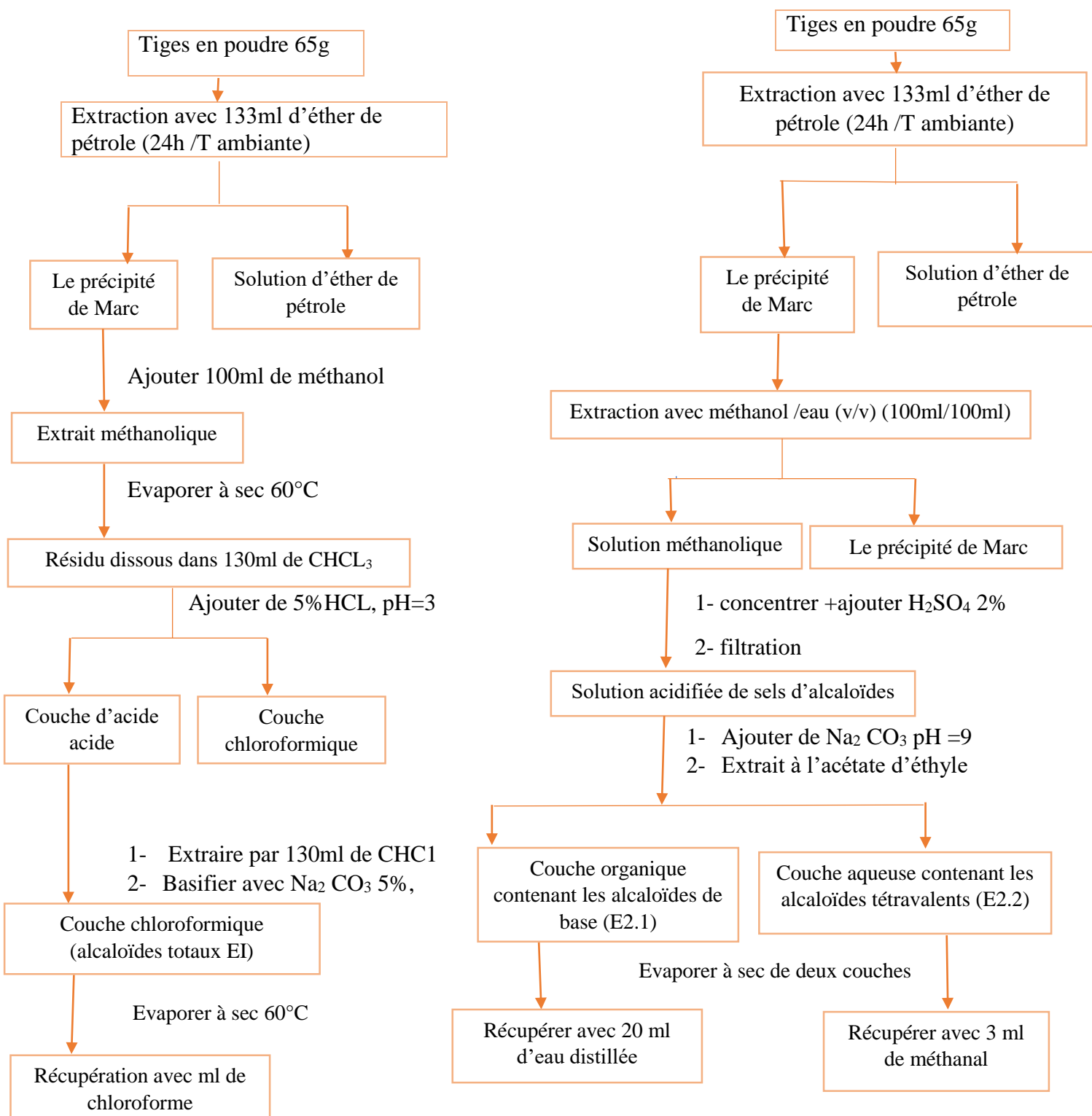
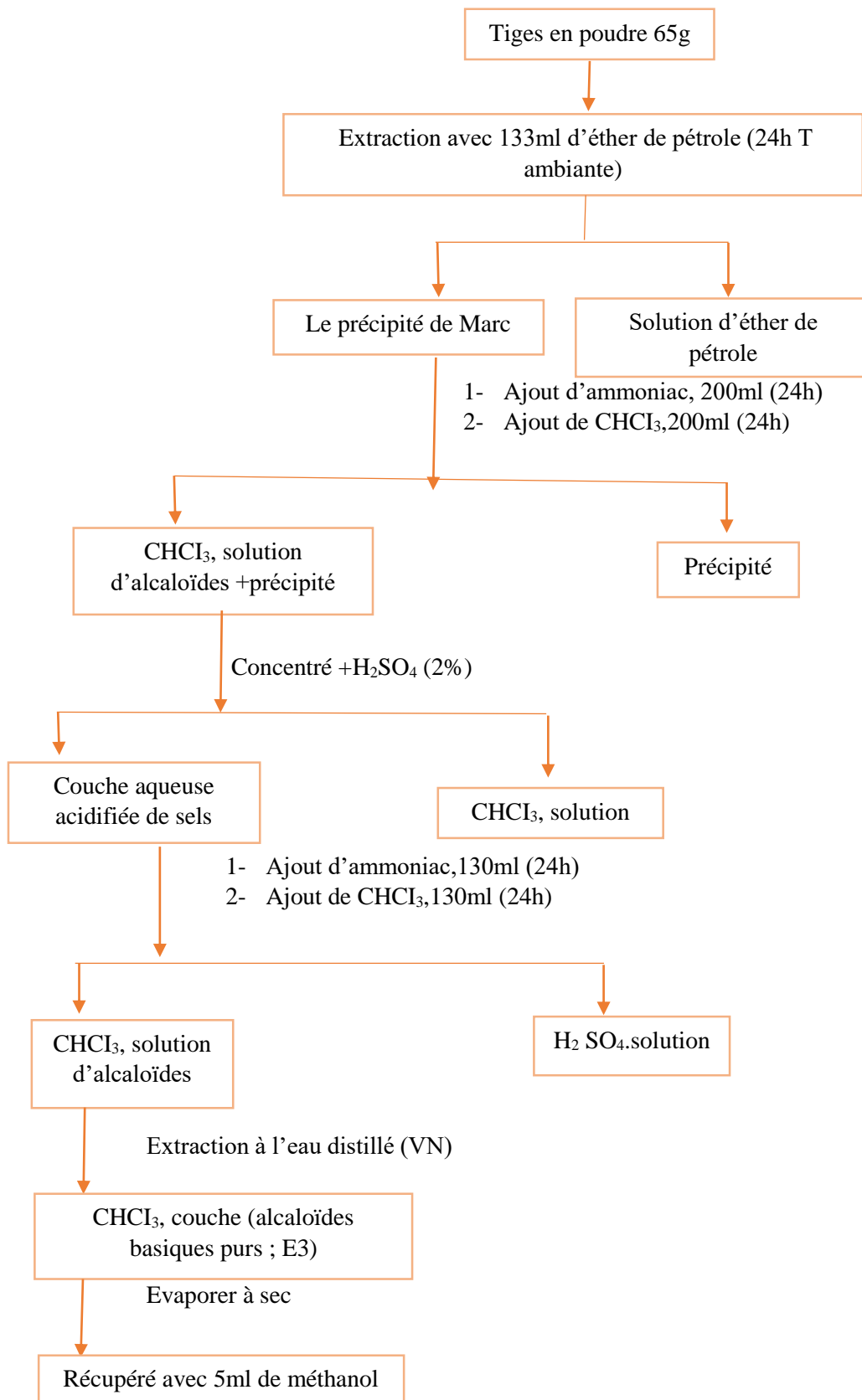


Figure 16 : protocoles d'extraction de différents types d'alcaloïdes (Benhammou et al.,2019)

B - Extraction par solvants apolaires

La réalisation d'extraction des alcaloïdes basic par les solvants apolaires (méthode conventionnelle de Stas-Otto) (Kalla.,2012) (E3)



3.2 Evaluation de l'effet antimicrobien d'alcaloïdes extrait d'*A. Articulata*

a. La méthode de diffusion sur disque de papier

- Les suspensions bactériennes ont été testées dans le bouillon Mueller Hinton (MHB), tandis que la suspension fongique dans le bouillon de dextrose Sabouraud (SDB). Ces deux types des micro-organismes ont donc été incubés à 37 ° C pour 24 h et à 30 ° C pendant 24 à 48 h, respectivement.
- Les suspensions de micro-organismes ont été ajustées à la Densité Optique de McFarland 0,5 (10⁸ CFU / ml par MHB pour bactérie et 10⁶ CFU / ml pour champignon)
- L'ensemencement sur des boîtes de pétri à l'aide d'un écouvillon.
- Les disques en papier Whatmen N ° 1 filtrant stérile (6 mm de diamètre) étaient imprégné de 10 µl de chaque extrait d'alcaloïdes à différentes concentrations (80, 200 et 400 mg / ml).
- Les disques antibiotiques ont été utilisés comme témoins positifs :
 - ✓ L'ampicilline (10 µg /disque ; Biomaxima) et le chloramphénicol (30µg ; Sigma-Aldrich Química,) pour bactéries,
 - ✓ Nystatine (100 µg ; Sigma) et amphotéricine B (100 µg ; Sigma) pour Levure.
- Les boîtes ont été maintenues 1 à 2 h à 4 ° C pour permettre la diffusion de l'extrait d'alcaloïde
- Incubation des boîtes de Pétri à 37 ° C et incubé 24 h pour les bactéries et 24 à 48h pour le champignon.
- Après incubation, les diamètres de la zone d'inhibition ont été mesurés, y compris le disque papier (en mm).

b. Détermination de CMI, CMB, CMF

- Les suspensions de micro-organismes ont été ajustées par le Spectrophotomètre à la densité optique finale de 10⁶ CFU / ml.
- Des dilutions de double ont été effectuées dans une microplaque à 96 puits (100 µl par puits) pour obtenir les dilutions des extraits d'alcaloïdes avec des concentrations allant de 0,195 à 100 mg / ml. Le diméthylsulfoxyde (DMSO), à une concentration finale de 1% dans chaque puits, a été utilisé pour les extraits d'alcaloïdes.
- Un volume égal de l'inoculum microbien des souches testées de la culture du bouillon de nuit était ajouté à une concentration finale de 5 × 10⁵ CFU / ml dans chaque puits.
- Après incubation pendant 18 à 24 h à 37 ° C pour les bactéries (24–48 h pour champignon), dans une atmosphère normale
- La valeur CMB (ou CMF) était mesurée par sous-culture de 10 µl de chaque puits avec non croissance microbienne visible sur une gélose Mueller Hinton (MHA) (Gélose de dextrose Sabouraud pour *C. albicans*), suivi d'incubation à 37 ° C pendant 24 h (24–48h pour le champignon).

3.3 La séparation des alcaloïdes

La séparation a été réalisée par la méthode de chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie en masse (CG/SM)

Article N°02 :

1. Titre d'article

Extraits riches en alcaloïdes d'algues brunes contre les bactéries multirésistantes par un mode d'action distinctif.

2. Les activités réalisées dans ce travail

D'après Alghazeer et al, Le travail comprend les étapes suivantes :

- Extraction d'alcaloïdes.
- Isolement des souches à partir de produits laitiers et de viandes.
- Préparation de l'inoculum.
- Evaluation de l'activité antimicrobienne des alcaloïdes extraite vis-à-vis des souches bactériennes par la détermination de concentration minimale inhibitrice (CMI) et concentration minimale bactéricide (CMB).



Cystoseira compressa



Sargassum hornschuchi

Figure 17 : Morphologie de deux algues brunes (Alghazeer et al., 2021)

3. Le protocole suivi

D'après Alghazeer et al, le travail comprend les étapes suivantes

3.1. Préparation de poudre des deux algues

- Les échantillons des deux algues : *Cystoseira compressa* et *Sargassum hornschurchii* ont été nettoyé et rincer, puis séchés à l'ombre (7 à 14 jours).
- Le broyage et stockage à 4°C dans des bouteilles opaques jusqu'à leur utilisation.

3.2. Préparation du l'extrait

- Les matériaux d'algues en poudres 50g ont été extrait plusieurs fois avec du méthanol 300 ml jusqu'à que les matériaux d'algues donnent un résultat négatif pour les alcaloïdes (test de Mayer).
- Filtration par papier filtre Wattman n°01, et évaporation sous pression réduites.
- La séparation de mélange d'alcaloïdes bruts, de matières neutres, et acides, et des ingrédients solubles dans l'eau par l'extraction de l'acide acétique aqueux, suivi d'une extraction au dichlorométhane 150ml.
- La basification de solution aqueux par Na₂CO₃ (10%) jusqu'un pH= 10, puis une nouvelle extraction par dichlorométhane, la couche a été séparés, et évaporer. L'ajout de réactif de Dragendroff pour confirmer la présence d'alcaloïdes dans les résidus
- La conservation de fractions riche en alcaloïdes par des solutions dans l'éthanol à 0,01%, et le stockage à -20°C jusqu'à l'utilisation.

3.3. Préparation de l'inoculum

- L'inoculation des souches isolées dans un erlenmeyer de 25ml contient le bouillon Mueller-Hinton, et incubé à 37°C dans un agitateur pendant 24h.

**Staphylococcus aureus* 122 (S1).

**Escherichia coli* O 157 49 (E1).

**Staphylococcus aureus* 128 (S2).

**Escherichia coli* O 157 52 (E2).

**Staphylococcus aureus* 287 (S3).

**Escherichia coli* O 157 55 (E3).

- Ajustement de la culture à une turbidité équivalent standard à 0,5 Mc Ferland (1,5.10⁸ UFC/ml).

3.4. Evaluation d'activités antimicrobiennes des extraits

3.4.1. Préparation de témoin

- Dans des puits séparés de diamètre 8mm en trois exemplaires ont été chargés par 200µl des extraits individuels (1000 µg/ml), et incubation à 37°C/24h.
- La mesure des diamètres d'inhibition (DIZ) pour chaque extrait, l'ajoute de streptomycine (10 µg/ml) en tant que témoins de référence.

3.4.2. Détermination de concentration minimale inhibitrice CMI

- Préparation d'une série des dilutions quadruples de l'extrait d'origine (1000µg/ml) ont été préparées dans la gélose Mueller-Hinton pour obtenir une concentration de 500 à 50µg/ml.
- Les puits ont été inoculés avec des bactéries et incubés à 37°C/24h.
- Le CMI a été déterminé visuellement dans l'agar comme la concentration la plus faible des extraits qui inhibe totalement la croissance bactérienne par rapport au témoin.

3.4.3. Détermination de CMB

- Les extraits avec CMI, 2CMI, 3CMI et 4CMI ont été sous-cultivés dans les tubes de bouillon Mueller-Hinton (BMH). Les tubes ont été inoculés avec des bactéries et incubés à 37 °C pendant 24h.
- Après l'incubation, la concentration la plus faible sans aucune croissance visible a été prise comme CMB.
- Pour confirmer les résultats de CMB : 1 ml des suspensions expérimentales a été sous-cultivé une fois de plus dans BMH et incubé à nouveau à 37 °C pendant 18 à 24h. Des cultures négatives ont également été préparées.



Chapitre 03 :
Résultat et discussion

Article N°01

Les résultats obtenus sont représentés ci-dessous

L'activité antimicrobienne des alcaloïdes *d'Anabasis articulata* a été évalué qualitativement et quantitativement par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition. Le tableau suivant représente les résultats obtenus :

Tableau 04 : l'activité antimicrobienne des extraits alcaloïdes d'A. Articulata (mg/ml).

	E1	E2.1		E2.2			E3			Ampicillin	Chlamphenicol
	80	80	200	80	200	400	80	200	400		
<i>K. pneumonia</i>	0±0 ^a	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	ND	ND	ND	0±0 (R)	0±0 (R)
<i>P. aeruginosa</i>	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	9±1.41	ND	ND	ND	0±0 (R)	0±0 (R)
<i>E. coli</i>	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	ND	ND	ND	10.50±1.00 (R)	0±0 (R)
<i>L. monocytogens</i>	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	16.5±0.71	17±1.41	20±0	33.67±3.51 (S)	0±0 (R)
<i>M. luteus</i>	0±0	13±0	14±0	0±0	0±0	0±0	9±4.24	13±2.12	16±0	28±0 (S)	22±0 (I)
<i>S. aureus</i>	0±0	ND	ND	0±0	0±0	0±0	ND	ND	ND	40.20±0.45 (S)	10±0 (R)
<i>B. subtilis</i>	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	11±1.41	13.75±1.06	14.25±1.06	0±0 (R)	0±0 (R)
<i>C. albicans</i>	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0	8±0	0±0	0±0	ND	30±0 ^b (S)	26±0 ^c (S)

S : micro-organisme sensible I : intermédiaire R : résistant ND : non déterminé

a : Exprimée comme la zone d'inhibition (mm) en moyenne des triples

b : Nystatine (100 µg/disque)

c : Amphotéricine B (100 µg/disque)

- Le potentiel antibactérien le plus élevé a été observé avec l'extrait E3 par la méthode de diffusion sur disque, les extraits E1, E2.1, E2.2 n'ont présenté aucune activité antibactérienne à l'exception de *M. luteus* et *P. aeruginosa*
- Cet effet était très remarquable contre les pathogènes à Gram positif, notamment *M. luteus* et *L. monocytogenes* qui ont la zone d'inhibition la plus grande à la concentration 400mg/ml d'extrait d'alcaloïdes E3 (respectivement 16 et 20mm), suivi de *B. subtilis* avec zone d'inhibition de 14,25mm.
- Pour *C. albicans* l'extrait E2.2 à 400mg/ml a produit la plus petite zone d'inhibition (8mm).
- ✓ Les alcaloïdes affectent généralement plus les bactéries Gram-positives que les bactéries Gram-négatives. Les bactéries Gram-négatives sont connues pour avoir des systèmes de barrière complexes qui régulent et parfois empêchent les biocides de traverser la membrane cytoplasmique et de pénétrer dans le cytoplasme. Les bactéries Gram-positives devraient être plus sensibles car elles n'ont qu'une couche externe de peptidoglycane qui n'est pas une barrière efficace (Denyer et Maillard.,2002). Ainsi certains alcaloïdes se sont avérés plus actifs contre bactéries Gram-positives que contre les bactéries Gram-négatives (Manosalva et al.,2016).
- ✓ Les résultats de Maatalah et al., 2012 ont démontré que les extraits de saponine avaient une activité antibactérienne plus élevée que les extraits d'alcaloïdes d'*A. Articulata* contre toutes les souches bactériennes testées. L'activité inhibitrice de l'extrait alcaloïde était comparable à celle d'un antibiotique standard (AMP.CHL) utilisé comme contrôle positif, et cette étude a montré des différences dans la sensibilité des bactéries Gram-positives aux antibiotiques.
 - Le CMI et CMB et CMF

Les résultats obtenus sont représentés ci-dessous

Tableau 05 : le (CMI) et (CMB ou CMF) (mg/ml) des extraits d'alcaloïdes d'*A. Articulata* contre divers microorganismes.

Souches microbiennes	CMI (mg/ml)			CMB (mg/ml)		
	E1	E2.2	E3	E1	E2.2	E3
<i>S. aureus</i>	10	20	0,781	10	> 20	1,56
<i>B. subtilis</i>	10	20	1,562	10	> 20	3,125
<i>M. luteus</i>	5	> 20	1,562	5	>20	3,125
<i>L.monocytogenes</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>E. coli</i>	10	> 20	3,125	10	> 20	3,125
<i>K.pneumonia</i>	10	> 20	1,562	10	> 20	3,125
<i>P. aeruginosa</i>	5	> 20	25	10	> 20	25
<i>C.albicans</i>	10	20	>100	10	> 20	>100

- Les valeurs de CMI variaient de 0,781 à 25 mg/ml pour les bactéries et de 10 à > 100mg/ml pour les champignons, tandis que les valeurs de CMB variaient de 1.562 à > 20mg/ml pour les bactéries et de 10 à > 100 mg/ml pour *C. albicans*.
- ✓ L'extrait d'alcoïde E3 avait la valeur CMB la plus élevée (25mg/ml) contre *Pseudomonas aeruginosa*. Cet extrait a eu l'effet inhibiteur le plus fort contre toutes les bactéries testées, avec les valeurs CMI et CMB les plus basses, bien qu'elles aient été moins actives contre *Pseudomonas aeruginosa*. Et *C. albicans* (CMI et CMB >100 mg/ml) Parmi tous les extraits, l'efficacité des échantillons E3 peut être liée à la teneur en A. alcaloïdes basique purs qui sont obtenues par la méthode Stas-Otto avec des solvants non polaires.

➤ Analyse GC/MS

Cette étude présente une procédure GC/MS qui a été appliquée pour identifier les alcaloïdes dans les tiges d'*A. Articulata* (origine algérienne), par conséquent 49 composés répartis en 16 classes sont obtenues pour cette espèce : les alcaloïdes cyclo peptidiques , alcaloïdes stéroïdiens , alcaloïdes de quinoléine , alcaloïdes de camptothécine, alcaloïdes quinazoline, alcaloïdes d'isoquinoline, alcaloïdes iso quinolone, alcaloïdes indolique ,alcaloïdes terpénique indoliques , alcaloïdes pyridine/pyrrolidine, alcaloïdes piperidinique , alcaloïde de pyrrolizidine , alcaloïdes purique , alcaloïdes acridones , alcaloïde homolycorine .

Article N° 02

Les résultats obtenus sont représentés ci-dessous :

Tableau 06 : Effets antimicrobiens et pourcentage relatif d'inhibition des deux extraits contenant des alcaloïdes contre les bactéries à Gram (+) et à Gram (-) (*S. aureus* (trois isolats) et *E. coli* (trois isolats) (**Alghazeer et al., 2021**).

Souche	<i>Cystoseira compressa</i>		<i>Sargassum hornschurchii</i>	
	DIZ (mm)	PRI (%)	DIZ (mm)	PRI (%)
S1	33.5±.50	70	25.5±0.5	123.33
S2	34.5±0.5	121.87	35.5±0.5	130
S3	41.5±0.5	141.17	41.0±0.01	196.42
E1	27±1.0	23.68	23.5±0.5	42.10
E2	34.5±0.5	153.57	35.5±0.5	146.42
E3	35.5±0.5	123.33	33.5±0.5	136.66

Les résultats antibactériens des extraits testés ont été par rapport au témoin positif (streptomycine, 10 µg), pour évaluer leur pourcentage relatif d'inhibition (**Tableau 6**).

➤ Pour les isolats de *S. aureus*

Les extraits contenant des alcaloïdes de *S. hornschurchii* et *C. compressa* ont montré leur pourcentage relatif maximum inhibition sur S3 (196,42 % et 141,17 %, respectivement), S2 (130 % et 121,87 %, respectivement), et S1 (123,33 % et 70 %, respectivement). (**Casciaro et al., 2020**).

➤ Pour les isolats de *E. Coli O*

Tous les deux échantillons testés ont démontré un pourcentage maximal d'inhibition relative contre E2 (146,42 % pour *C. compressa* et 153,57 % pour *S. hornschurchii*), alors qu'une inhibition minimale a été notée contre E1 (42,10 % pour *C. compressa* et 23,68 % pour *S. hornschurchii*), et pour E3 (123,33% pour *C. compressa* et 136,66% pour *S. hornschurchii*) (**Tableau 6**). (**Casciaro et al., 2020**).

Un pourcentage relatif d'inhibition plus élevé de certains alcaloïdes testés contenant des extraits concernant l'antibiotique de référence peut suggèrent que ces extraits sont un bon candidat pour les bactéries souches résistantes aux antibiotiques conventionnels (**Casciaro et al., 2020**).

➤ Détermination de CMI et CMB

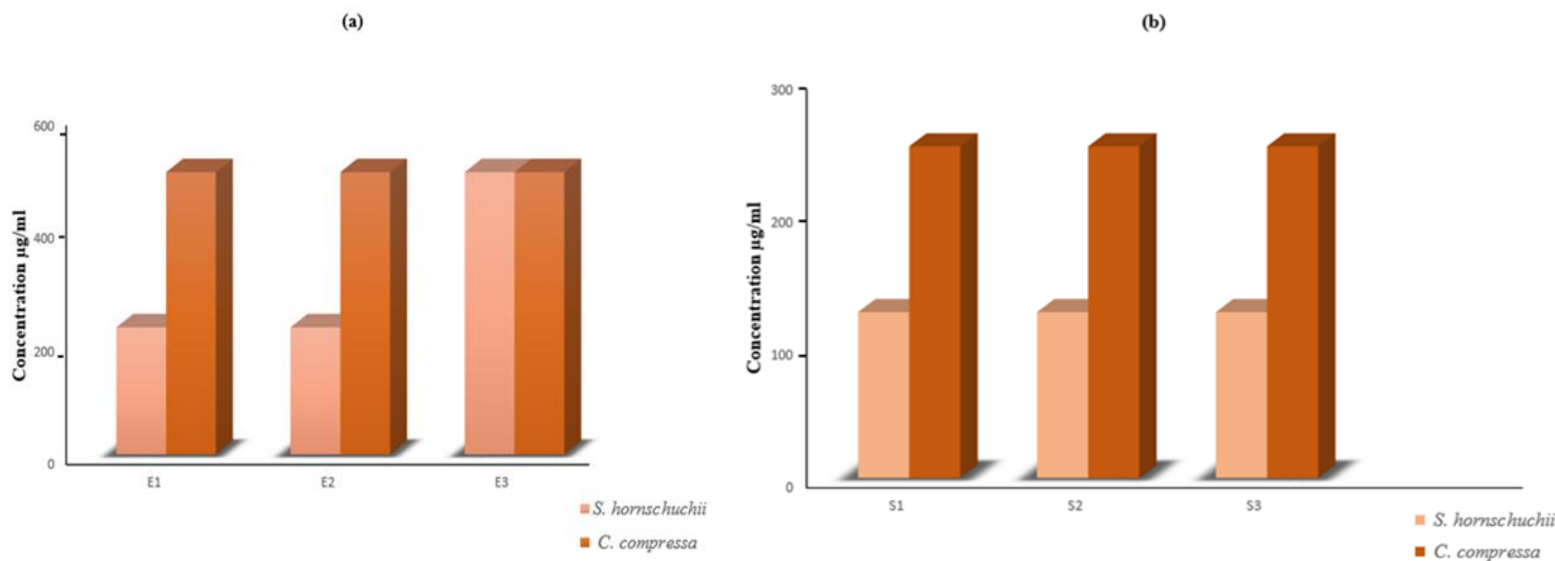


Figure 18 : les CMI obtenues par extraits contenant des alcaloïdes contre un *S. aureus* (S1, S2, et S3) (a), et (b) les souches *E. coli* (E1, E2 et E3) (Alghazeer et al., 2021).

- ✓ Les activités antibactériennes ont été considérées comme significatives lorsque la CMI était ≤ 150 µg/ml, modérée lorsque la CMI était 200 à 500 µg/ml, et inactif lorsque la CMI était de 1 000 µg/ml. En conséquence, l'activité antibactérienne de l'extrait de *S. hornschurchii* contenant des alcaloïdes avait un effet inhibiteur significatif sur *S. aureus*, tandis que les extraits contenant des alcaloïdes des deux algues ont démontré une activité modérée contre tous les *E. Coli* O157 isolée (Tavares et al., 2014).
- ✓ Les valeurs de CMI les plus faibles ont été trouvées contre *S. aureus* pour les deux extraits, avec des CMI allant de 125 à 250 µg/ml, par rapport aux bactéries Gram-négatives, avec des CMI allant de 250 à 500 µg/ml (Fig.15). L'extrait contenant des alcaloïdes de *S. hornschurchii* démontré valeurs de CMI inférieures contre E1 et E2 (CMI, 250 µg/ml) que l'extrait contenant des alcaloïdes de *C. compressa* (Tavares et al., 2014).

Tableau 07 : le rapport CMB/CMI des extraits contenant des alcaloïdes par rapport aux souches bactériennes testés (Alghazeer et al., 2021).

Les souches	<i>Cystoseira compressa</i>	<i>Sargassum hornschurchii</i>
	CMB/CMI	CMB/CMI
S1	2	3
S2	1	2
S3	2	2
E1	2	3
E2	2	2
E3	1	1

La recherche sur la découverte des médicaments antibactériens s'intéresse aux agents ayant un effet bactériostatique plus qu'aux agents ayant un effet bactéricide, du fait qu'ils peuvent être utilisés pour des thérapies à court terme (Gajdacs et al., 2019).

- ✓ Les concentrations ne dépassaient pas quatre fois leur CMI ont contribué à $\geq 99,9\%$ réduction de l'inoculum bactérien cela signifie sont des agents bactéricides. Les extraits d'algues testées ont démontré un rapport CMB/CMI ≤ 2 contre toutes les souches bactériennes (Tableau 7). (Tavares et al., 2014)
- ✓ L'activité antibactérien a été considérée comme bactéricide lorsque le rapport CMB/CMI était ≤ 1 ou ≤ 2 , et considéré comme bactériostatique si le rapport était de 3 ou 4. Les extraits de *C. compressa* ont montré un effet bactéricide contre toutes les souches testées, alors que ceux de *S. hornschurchii* étaient montré un effet bactéricide contre les souches d'*E. Coli* O 157 52, *E. Coli* O157 55, *S. aureus* 287 et *S. aureus* 128 (Tableau 7). (Tavares et al., 2014)



Conclusion et
perspective

Les alcaloïdes sont des principes actifs, basiques, azotés, utilisés pour la diminution, ou l'inhibition totale de proliférations des microorganismes, extraits généralement à partir des plantes.

Nous avons analysé deux articles sur l'évaluation de l'activité antimicrobienne de quelques alcaloïdes extraits à partir des tiges de *A. articulata*, et les deux algues *C. compressa*, et *S. hornschurchii*.

Evaluation de l'activité antibactérienne des alcaloïdes par des différentes méthodes : par l'extraction en milieu acide par un solvant polaire et en milieu alcalin par un solvant apolaire (méthode Stas-Otto) (Article 01) et extraction acide-base (Article 02). Plus la méthode de diffusion sur disque du papier (Articles 01), et en puis d'agar (Article 02), en plus la détermination de CMI, CMB, CMF (Article 01), CMI, CMB (Article 02).

Les résultats correspondants à l'activité antimicrobiennes par la méthode Stas-Otto ont montré que : les alcaloïdes d'*A. Articulata* affectent les bactéries à Gram (+) plus que les bactéries à Gram (-). Et ils ont une activité inhibitrice comparable à celle d'un antibiotique (AMP, CHL) utilisés comme contrôle positif. L'extrait d'alcaloïde E3 avait la valeur CMB la plus élevée (25mg/ml) contre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, à cause de la teneur en alcaloïdes basiques pure.

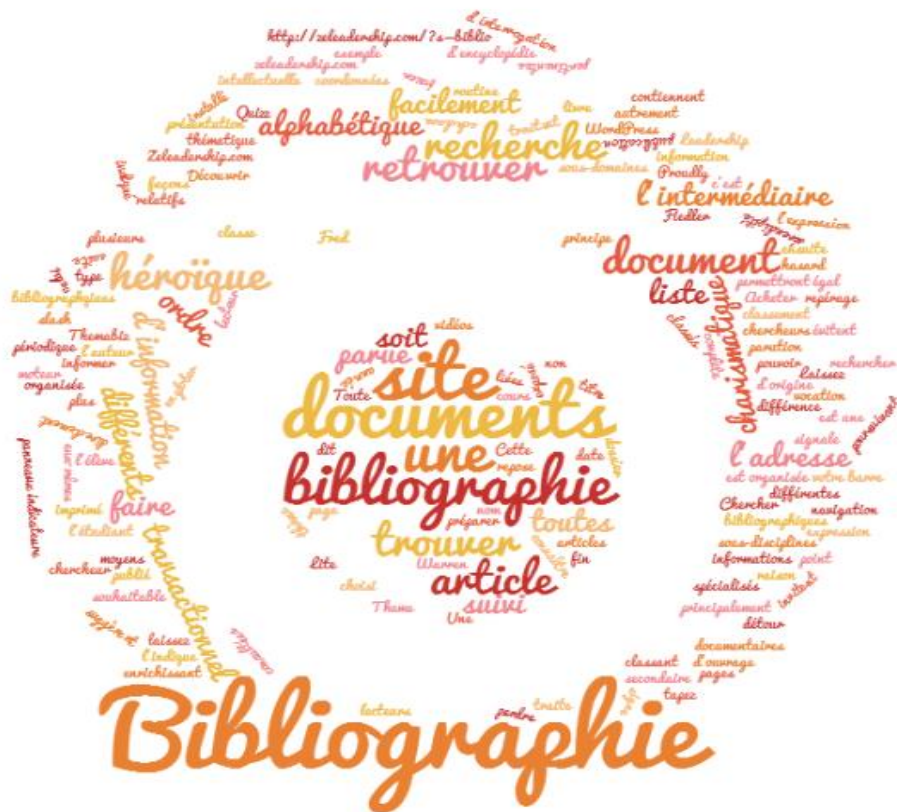
L'identification des alcaloïdes dans les tiges *A. articulata* par la procédure GC/MS montre qu'il y a 49 alcaloïdes répartis en 16 classes.

Les résultats correspondants à l'extraits d'algues montrent une CMI allant de 125 à 250 µg/ml contre *Staphylococcus aureus* par rapport aux bactéries à Gram-négatif avec des CMI allant de 250 à 500 µg/ml. L'extrait de *Sargassum hornschurchii* présente une activité inhibitrice inférieur à celle de *Cystoseira compressa*

En termes de perspectives, d'autres applications sont nécessaires :

- ✓ Les extraits contenant des alcaloïdes testés doivent être étudiés sur des modèles animaux pour déterminer leur efficacité in vivo.
- ✓ Faire une analyse chromatographie des deux extraits des algues pour l'identification de type des alcaloïdes.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES



-A-

- Abookleesh, F. L., Al-Anzi, B. S., & Ullah, A. (2022). Potential Antiviral Action of Alkaloids. *Molecules*, 27(3), 903.
- Adouane S. (2016) -Etude ethnobotaniques des plantes médicinales dans la région méridionale des Aurès. Mémoire de magister. Univ Mohamed Khider, Biskra.
- Ain, Q.-U.; Khan, H.; Mubarak, M.S.; Pervaiz, A. Plant Alkaloids as Antiplatelet Agent: Drugs of the Future in the Light of Recent Developments. *Front. Pharmacol.* 2016, 7, 292. [CrossRef]
- Alami, O., Dif, M. M., & Berrichi, A. (2022). Antifungal Studies of Alkaloids and Flavonoids of *Asparagus albus* from the Arid Region of Algeria. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*, 14(1), 13-20.
- Alami, O., Dif, M. M., & Berrichi, A. (2022). Antifungal Studies of Alkaloids and Flavonoids of *Asparagus albus* from the Arid Region of Algeria. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*, 14(1), 13-20.
- Alghazeer, R., Azwai, S., Garbaj, A. M., Amr, A., Elghmasi, S., Sidati, M., ... & Alansari, W. S. (2021). Alkaloids Rich Extracts from Brown Algae Against Multidrug-Resistant Bacteria by Distinctive Mode of Action. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 47(1), 179-188.
- Alhilal, M., Sulaiman, Y. A., Alhilal, S., Gomha, S. M., & Ouf, S. A. (2021). Antifungal activity of new diterpenoid alkaloids isolated by different chromatographic methods from *Delphinium peregrinum* L. var. *eriocarpum* Boiss. *Molecules*, 26(5), 1375.
- Antonin L., Petko D., Milan C. (2014). The effects of biologically active substances in medicinal plants on the metabolic of neutrophils.
- Azzi, R. (2013). Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucre dans l'ouest algérien : enquête ethno pharmacologique, analyse pharmaco-toxicologique de figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrulluscolocynthis*) chez le rat WISTAR. Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrulluscolocynthis*) chez le rat Wistar, Université Abou BekrBelkaid–Tlemcen, (Alger, Algérie), 13.

-B-

- Bate, P.N.N.; Orock, A.E.; Nyongbela, K.D.; Babiaka, S.B.; Kukwah, A.; Ngemenya, M.N. In vitro activity against multi-drug resistant bacteria and cytotoxicity of lichens collected from Mount Cameroon. *J. King Saud Univ. Sci.* 2020, 32, 614–619. [CrossRef]
- Belyagoubi-Benhammou, N., Belyagoubi, L., Gismondi, A., Di Marco, G., Canini, A., & Atik Bekkara, F. (2019). GC/MS analysis, and antioxidant and antimicrobial activities of alkaloids extracted by polar and apolar solvents

from the stems of *Anabasis articulata*. *Medicinal Chemistry Research*, 28, 754-767.

- Benbott, A., Bahri, L., Boubendir, A., & Yahia, A. (2013). Study of the chemical components of *Peganum harmala* and evaluation of acute toxicity of alkaloids extracted in the Wistar albino mice. *Journal of Material and Environmental Science*, 4, 558-565.
- Bribi, N. (2018). Pharmacological activity of Alkaloids: A Review. *Asian Journal of Bota*. 1. 1-6. Doi :10.63019/ajb. v1i2.467.

-C-

- Carbonell-Rozas, L., Mahdjoubi, C. K., Arroyo-Manzanares, N., García-Campaña, A. M., & Gámiz-Gracia, L. (2021). Occurrence of Ergot Alkaloids in Barley and Wheat from Algeria. *Toxins*, 13(5), 316.
- Casciaro, B., Mangiardi, L., Cappiello, F., Romeo, I., Loffredo, M. R., Iazzetti, A., ... & Quaglio, D. (2020). Naturally-occurring alkaloids of plant origin as potential antimicrobials against antibiotic-resistant infections. *Molecules*, 25(16), 3619.
- Casciaro, B., Mangiardi, L., Cappiello, F., Romeo, I., Loffredo, M. R., Iazzetti, A., ... & Quaglio, D. (2020). Naturally-occurring alkaloids of plant origin as potential antimicrobials against antibiotic-resistant infections. *Molecules*, 25(16), 3619.
- Chebili, S. (2012). Extraction et caractérisation des alcaloïdes quinolizidiniques de *Cytisus triflorus* l'Hérit. Et l'étude de leurs activités antimicrobienne et antioxydante. Mémoire de Magister en Biologie. Université M'Hamed Bougara. Boumerdès. 96 p.

-D-

- Denyer SP, Maillard JY (2002) Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in gram-negative bacteria. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 31:355–455
- Dih, A., & Belguendouz, A. (2017). Contribution à l'étude phytochimique et évaluation du pouvoir antioxydant des alcaloïdes extraits d'*Osyris alba* L, récoltée au niveau de la région de Beni-Snousse. Tlemcen. Mémoire de Master en biologie. Université Abou-Bekr Belkaïd. Tlemcen. 39 p.

-G-

- Gajdács, M. (2019). The concept of an ideal antibiotic: implications for drug design. *Molecules*, 24(5), 892.
- Glade, R.S., Vinson, K., Becton, D., Bhutta, S., Buckmiller, L.M. (2010), Management of complicated hemangiomas with vincristine/vinblastine: Quantitative response to therapy using MRI. *Int. J. Pediatric Otorhinolaryngol*, 74, 121–1225.
- Guignard, J. L. (2000). *Biochimie végétale*

-H-

- Hassan, B. A. R. (2012). Medicinal plants (importance and uses). *Pharmaceutica Analytica Acta*, 3(10), 1000-1139.
- *Hypericum Perforatum*, L. EFFECTS OF CERTAIN ALKALOIDS FOUND IN THE *HYPERICUM PERFORATUM* L PLANT ON HUMAN HEALTH.

-I-

- ISERIN P, "Encyclopédie des plantes médicinales », Larousse (Ed.), France, (2001), p. 335.

-J-

- Jin, J.L.; Hua, G.P.; Zhen, M. and Gao, P.J. (2010). Antibacterial Mechanisms of Berberine and Reasons for Little Resistance of Bacteria. *Chinese Herbal Medicines*, 9 :27-35.
- Justin N. Kabera, Edmond Semana, Ally R. Mussa, Xin He. (2014). Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2, 377-392.
- Jean, B. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (4e éd.): Lavoisier.

-K-

- Kalla A (2012) Étude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien *Pituranthos scoparius*, *Rantherium adpressum* et *Traganum nudatum*. Thèse de Doctorat en Sciences. Université de
- Kanoun K. (2010). Contribution à l'étude phytochimique et activité antioxydante des extraits de *Myrtuscommunis* (Rayhane) de la région de Tlemcen Honaine. Mémoire Magister. Université Aboubaker-Belkaid, Tlemcen), p96.
- Katrina W-G., Helen C., Carlos J.N. (2021). Areview of the potential use of pinene and Linalool as Terpene-Based medicine for brain health: discovering novel therapeutics in the flavours and fragrances of cannabis. DOI :10.3389/fpsy.2021.583211.
- Kaur, R. A. J. B. I. R., & Arora, S. A. R. O. J. (2015). Alkaloids-important therapeutic secondary metabolites of plant origin. *J Crit Rev*, 2(3), 1-8.
- Kebaili, Z., Hameurlaine, S., Fellah, O., Djermane, M., & Gherraf, N. (2019). Assessment of alkaloid content and antibacterial activity of *hyoscyamus albus* and *hyoscyamus muticus* collected in two different climatic regions in Algeria. *Journal of Biochemical Technology*, 10(1), 1.
- Khan, H., Mubarak, M. S., Amin, S. (2017). A review article: Antifungal potential of alkaloids as an emerg therapeutic target, 18 (16), 1825-1835. Doi : 10.2174 /1389450117666160719095517.

-L-

- Liu, Y.; Cui, Y.; Lu, L.; Gong, Y.; Han, W.; Piao, G. Natural indole-containing alkaloids and their antibacterial activities. *Arch. Pharm.* 2020, 353, e2000120. [CrossRef]
- Lu, J.-J., Bao, J.-L., Chen, X.-P., Huang, M., Wang, Y.-T. (2012). Alkaloids isolated from natural herbs as the anticancer agents. *Evid. -Based Complementary Altern. Med. E*

-M-

- Maatalah MB, Bouzidi NK, Bellahouel S, Merah B, Fortas Z, Soulimani R, Saidi S, Derdour A (2012) Antimicrobial activity of the alkaloids and saponin extracts of *Anabasis articulata*. *J Biotech Pharma Res* 3:54–57
- Mabhiza, D., Chitemerere, T., & Mukanganyama, S. (2016). Antibacterial Properties of Alkaloid Extracts from *Callistemon citrinus* and *Vernonia adoensis* against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2016.
- Mahmood, Z., Yameen, M., Jahangeer, M., Riaz, M., Ghaffar, A., & Javid, I. (2018). Lignin as natural antioxidant capacity. *Lignin-Trends and Applications*, 10, 181-205.
- Mamadou, B. (2011). Etude Ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith une plante médicinale africaine récoltée à la mali. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur d'université. Université Blaise Pascal de Clermont. Ferrand. 137 p.
- Manosalva L, Mutis A, Urzúa A, Fajardo V, Quiroz A (2016) Anti-bacterial activity of alkaloid fractions from *Berberis microphylla*G. Forst and study of synergism with ampicillin and cephalothin. *Molecules* 21:1–10
- Marta, F.; Bazzicalupi, C.; Gratteri, P. and Bilia, A.R. (2011). X-ray diffraction analyses of the natural is quinoline alkaloids Berberine and Sanguinarine in complex with double helix DNA d(CGTACG). *The Royal Society of Chemistry*, 9 :795-804.
- Martone, P. T., Estevez, J. M., Lu, F., Ruel, K., Denny, M. W., Somerville, C., & Ralph, J. (2009). Discovery of lignin in seaweed reveals convergent evolution of cell-wall architecture. *Current biology*, 19(2), 169-175.
- Martinez MJA, Lazaro RM, del Olmo LMB, Benito PB. Anti-infectious activity in the anthemideae tribe. In: Attaur- (Ed.) *Studies in Natural Products Chemistry*. 2008; 35:45-516.
- Millimouno, F.M., Dong, J., Yang, L., Li, J., Li, X. (2014). Targeting apoptosis pathways in cancer and perspectives with natural compounds from mother nature. *Cancer Prev*, (7), 1081–1107.
- Moradi, M.T.; Karimi, A.; Lorigooini, Z. Alkaloids as the natural anti-influenza virus agents: A systematic review. *Toxin. Rev.* 2018, 37, 11–18. [CrossRef]

-O-

- Othman. L., Sleiman. A., & Abdel-Massih R. M. (2019). Antimicrobial activity of polyphenols and alkaloids in middle eastern plants. *Frontiers in microbiology*, 10 (911).1-8.

-P-

- Pratiwi, R., Novena, E., Fauziati, R., Carrão, D. B., Gandhi, F. A., Majid, M. A., & Saputri, F. A. (2021). A review of analytical methods for codeine determination. *Molecules*, 26(4), 800.

-Q-

- Qing, Z.-X.; Huang, J.L.; Yang, X.Y.; Liu, J.H.; Cao, H.L.; Xiang, F.; Cheng, P.; Zeng, J.G. Anticancer and Reversing Multidrug Resistance Activities of Natural Isoquinoline Alkaloids and their Structure-activity Relationship. *Curr. Med. Chem.* 2018, 25, 5088–5114. [CrossRef] [PubMed]
- Qiu, S.; Sun, H.; Zhang, A.H.; Xu, H.Y.; Yan, G.L.; Han, Y.; Wang, X.J. Natural alkaloids: Basic aspects, biological roles, and future perspectives. *Chin. J. Nat. Med.* 2014, 12, 401–406. [CrossRef]

-R-

- Rahman, M., Rahaman, M., Islam, M., Hossain, M., Mannan Mithi, F., Ahmed, M., ... & Sobarzo-Sánchez, E. (2021). Multifunctional Therapeutic Potential of Phytocomplexes and Natural Extracts for Antimicrobial Properties. *Antibiotics*, 10(9), 1076.
- Roy, A. (2017). A review on the alkaloids an important therapeutic compound from plants. *IJPB*, 3(2), 1-9.

-S-

- Schauenburg, P., & Paris, F. (2005). *Guide des plantes médicinales : analyse, description et utilisation de 400 plantes*. Delachaux et Niestlé.
- Schippmann U, Danna L, Cunningham AB (2006) A comparison of cultivation and wild collection of medicinal and aromatic plants under sustainability aspects. In: Bogers RJ, Craker LE, Lange D (eds) *Medicinal and aromatic plants*. Springer, New York.
- Singh, P., Mishra, G., Molla, M., Yimer, Y. S., Sisay, W., Andargie, Y., & Ewunetie, A. (2022). Dietary and nutraceutical-based therapeutic approaches to combat the pathogenesis of Huntington's disease. *Journal of Functional Foods*, 92, 105047.
- Stermitz, F. R., Lorenz, P., Tawara, J. N., Zenewicz, L. A., & Lewis, K. (2000). Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(4), 1433-1437.
- Shakya, A. K. (2016). Medicinal plants: Future source of new drugs. *International Journal of Herbal Medicine*, 4(4), 59-64.

-T-

- Takshak, S., & Agrawal, S. B. (2019). Defense potential of secondary metabolites in medicinal plants under UV-B stress. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 193, 51-88.
- Tavares, L. D. C., Zanon, G., Weber, A. D., Neto, A. T., Mostardeiro, C. P., Da Cruz, I. B., ... & Morel, A. F. (2014). Structure-activity relationship of benzophenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum rhoifolium* having antimicrobial activity. *PloS one*, 9(5), e97000.
- Taylor Leslie ND. *Plant Based Drugs and Medicines*, Rain Tree Nutrition, 2000.

-V-

- Vaou, N., Stavropoulou, E., Voidarou, C., Tsigalou, C., & Bezirtzoglou, E. (2021). Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms*, 9(10), 2041.

-W-

- Wianowska, D., Garbaczewska, S., Cieniecka–Roslonkiewicz, A., Typek, R., & Dawidowicz, A. L. (2018). Chemical composition and antifungal activity of *Chelidonium majus* extracts—antagonistic action of chelerythrine and sanguinarine against *Botrytis cinerea*. *Chemistry and Ecology*, 34(6), 582-594.

-Y-

- Yan, Y., Li, X., Zhang, C., Lv, L., Gao, B., & Li, M. (2021). Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: A Review. *Antibiotics*, 10(3), 318.

-Z-

- Zhou Q, Liu Y, Wang X, Di X. Microwave-assisted extraction in combination with capillary electrophoresis for rapid determination of isoquinoline alkaloids in *Chelidonium majus* L. *Talanta* 2012;99:932-8

