



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REBEPLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

جامعة قاصدي مرباح-ورقلة

UNIVERSITE KASDI MERBAH – OUARGLA

FACULTE DES SCIENCES APPLIQUEES

DEPARTEMENT DE GENIE DES PROCEDES

THÈSE EN VUE DE L'OBTENTION D'UN DIPLÔME DE DOCTORAT EN SIENCE

Spécialité : GENIE DES PROCEDES.

Préparé par :

Bilal KHALED

Intitulé:

Evaluation de l'activité antibactérienne de quelques extraits de la plante *Pergularia Tomentosa*L (Negrine EST de la Algerie) et tentative de bioréduction pour l'obtention des alcools

Soutenu publiquement le : 09 /11/2023.

Devant le jury composé de :

Mr. Mohemed Lamine SEKIRIFA	Pr	Université d'Ouargla	Président
Mr. Mohamed Redha OUAHRANI	Pr	Université d'El oued	Examineur
Mr. Saleh Edine LAOUINI	Pr	Université d'El oued	Examineur
Mr. Mahemed Yazid BELGHIT	MCA	Université d'El oued	Examineur
Mme. Oumelkhir RAHIM	Pr	Université d'Ouargla	Encadreur
Mme. Soulef BENABDESSALEM	MCA	Université d'Ouargla	Co-encadreur

Dédicace

Cher **SEKHRI Lakhder**,

Je voulais prendre un moment pour honorer votre mémoire et vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi en tant qu'encadreur. Votre influence sur moi a été immense, et je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui sans vous.

Vous avez été bien plus qu'un simple encadreur pour moi. Vous avez été un mentor, un modèle, un guide et un ami. Vous m'avez enseigné des leçons de vie que je n'oublierai jamais, et vous m'avez inspiré à poursuivre mes rêves et à atteindre mes objectifs.

Votre passion pour votre travail, votre patience, votre soutien et votre encouragement ont été une bénédiction dans ma vie, et je suis éternellement reconnaissant(e) de vous avoir eu comme encadreur. Je garderai toujours en mémoire les souvenirs que nous avons partagés ensemble, et je continuerai à appliquer les enseignements que vous m'avez transmis tout au long de ma vie.

Vous nous avez quittés, mais votre héritage est immortel. Votre impact dans ma vie et dans celle de nombreuses autres personnes est profond et durable. Et je suis sûr que votre impact continuera de se faire sentir pendant des années à venir.

Reposez en paix, cher **SEKHRI Lakhder**. Vous me manquerez énormément, mais je sais que vous continuerez à être une source d'inspiration pour moi et pour tous ceux qui vous ont connu.

Remerciement

Je suis profondément reconnaissant envers Allah, le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la force, la santé et le courage nécessaires pour accomplir humblement cette tâche.

Je tiens à remercier du fond du cœur **Pr RAHIM Oumelkhier** pour son soutien et son encadrement tout au long de mon projet. Son expertise, ses conseils et son disponibilité ont été inestimables pour moi et ont grandement contribué à la réussite de mon travail.

Grâce à son patience, son professionnalisme et son engagement, j'ai pu acquérir de nouvelles compétences et de nouvelles connaissances qui me seront utiles tout au long de ma carrière professionnelle.

Je suis reconnaissant de vous avoir eu comme encadreur, et je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous avez été bien plus qu'un simple encadreur, vous avez été un mentor et un modèle pour moi.

Je tenais à remercier sincèrement **Dr BENABDESSALEM Soulef** pour son soutien et son encadrement tout au long de mon projet. son contribution a été essentielle pour la réussite de mon travail, et je ne pourrai jamais assez remercier pour son engagement et son expertise.

Son disponibilité, ses conseils et son implication ont été d'une grande aide pour moi. Son expérience et son regard critique m'ont permis de mener à bien ce projet dans les meilleures conditions possibles, tout en développant mes compétences et mes connaissances.

Je suis reconnaissant d'avoir eu la chance de travailler avec vous, et je suis fier du travail que nous avons accompli ensemble. Vous avez été une Co-encadreuse précieuse, et j'ai apprécié chaque instant passé à vos côtés.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude aux membres de jurys pour son contribution et son investissement tout au long de l'évaluation de mémoire. Votre expertise, vos commentaires et vos critiques constructives seront d'une grande valeur pour moi et vont me permettre d'enrichir mon travail.

Je suis reconnaissant pour le temps que vous aller consacrer à l'examen de mon projet, ainsi que pour les commentaires et les suggestions que vous aller formuler. Votre retour d'expérience va me permettre d'approfondir mes réflexions et d'améliorer la qualité de mon travail. Je vous remercie encore une fois pour votre temps et vos commentaires, qui seront très précieux pour moi.

Abstracte :

The objective of this study was to evaluate and compare the antibacterial properties of four extracts (ethanol/water, dichloromethane, butanol and ethyl acetate) obtained from *Pergularia tomentosa* .L against five bacterial strains (*Escherichia coli* ATCC11303, *Bacillus cereus* ATCC10987, *Bacillus cereus* ATCC14579, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 and *Salmonella* ATCC700623) using the disk diffusion method using concentrations of 400 to 5000 µg/ml. The results demonstrated biological activity against all bacteria tested, gram-positive and gram-negative. The highest inhibition rate was observed in ethyl acetate extract against *Bacillus cereus* ATCC10987, with a diameter of 16 mm at 5000 µg/ml. Another study of the synergistic effect was evaluated between the EtOH/H₂O extract of the *Pergularia tomentosa*.L plant and four types of antibiotic such as: Amoxicillin/clavulanic acid (AMC), Ciprofloxacin (CIP), rifampicin (RA), and trimethoprim – sulfamethoxazole (SXT) against five bacterial species. The results show that the combination of the EtOH/H₂O extract of the *Pergularie tomentosa* plant, and the antibiotics AMC, and CIP increases the antibacterial activity against the *Salmonello* ATCC700623 strain; The synergistic interaction of EtOH/H₂O extract and the standard antibiotic SXT improved the inhibition diameter from 20 to 25 mm, against the *Pseudomoas aeruginosa* ATCC 27853 strain; another positive result of the synergy of action was found by the association of the EtOH/H₂O extract with the antibiotic CIP against the *Escherichia coli* ATCC1130 strain; and the best result the EtOH/H₂O extract increases the antibacterial activity for the four antibiotics chosen against the bacterial strain *Bacillus cereus* ATCC10987.

The study also found that *Pergularia tomentosa* L. was able to reduce acetophenones and 4'-haloacetophenones to chiral 1-phenylethanol with good enantioselectivity, which could be used as a chemical base for enantiomerically pure pharmaceuticals. The results suggest that *Pergularia tomentosa* L. has the potential to be used in the treatment of diseases caused by the test organisms. Future studies could focus on identifying the chemical constituents responsible for the antimicrobial activity of the plant through additional chemical and pharmacological investigations.

Keywords: Phytochemical analysis; bioreduction, *Pergularia tomentosa*.L, synergistic effect, antibacterial activity.

Resumé:

L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer les propriétés antibactériennes de quatre extraits (éthanol/eau, dichlorométhane, butanol et acétate d'éthyle) obtenus à partir de *Pergularia tomentosa* L contre cinq souches bactériennes (*Escherichia coli* ATCC11303, *Bacillus cereus* ATCC10987, *Bacillus cereus* ATCC14579, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 et *Salmonella* ATCC700623) à l'aide de la méthode de diffusion en disque en utilisant des concentrations de 100 à 5000 µg/ml. Les résultats ont démontré une activité biologique contre toutes les bactéries testées, gram-positives et gram-négatives. Le taux d'inhibition le plus élevé a été observé dans l'extrait d'acétate d'éthyle contre *Bacillus cereus* ATCC10987, avec un diamètre de 16 mm à 5000 µg/ml. Une autre étude du effet synergique a été évaluée entre l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa*.L et quatre type d'antibiotique tel que : Amoxicilline/acide clavulanique (AMC), Ciprofloxacine (CIP), rifampicine (RA), et triméthoprim – sulfaméthoxazole (SXT) contre cinq espèces bactériens. Les résultats montre que la combinaison de l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa*, et les antibiotiques AMC, et CIP augmente l'activité antibactérienne contre la souche *Salmonello* ATCC700623 ; L'interaction synergique d'extrait EtOH/H₂O et l'antibiotique standard SXT a amélioré le diamètre d'inhibition de 20 à 25 mm, contre la souche *Pseudomoas aeroginosa* ATCC 27853 ; un autre résultat positif de la synergie d'action a été trouve par l'association l'extrait EtOH/H₂O avec l'antibiotique CIP contre la souche *Escherichia coli* ATCC1130 ; et le meilleure résultat l'extrait EtOH/H₂O augmentent l'activité antibactérienne pour le quatre antibiotiques choisis contre la souche bactérienne *Bacillus cereus* ATCC10987.

L'étude a également révélé que *Pergularia tomentosa* L. était capable de réduire des acétophénones et des 4'-haloacétophénones en 1-phényléthanol chiral avec une bonne énantiosélectivité, qui pourrait être utilisé comme une base chimique pour des produits pharmaceutiques énantiomériquement purs. Les résultats suggèrent que *Pergularia tomentosa* L. a le potentiel d'être utilisée dans le traitement des maladies causées par les organismes testés. Les études futures pourraient se concentrer sur l'identification des constituants chimiques responsables de l'activité antimicrobienne de la plante par des investigations chimiques et pharmacologiques supplémentaires.

Mots-clés : Analyse phytochimique ; bioréduction, *Pergularie tomentosa*.L, effet synergique, activité antibactérienne.

Liste des figures :

Liste des figures :

Figure I.1: plantes *Pergularia Tomentosa* L.

Figure I.2:(A), (B) et (C) Structures des cardénolides isolés à partir de *Pergulariatomentosa*

Figure I. 3:(A), (B), (C) Structure des flavanols isolés à partir de *Pergulariatomentosa*

Figure I. 4: Structure des Triterpenes isolés à partir de *Pergulariatomentosa*

Figure II-01 : Nombre de publications par an utilisant le mot-clé interactions plantes-médicaments

Figure II-02 :l'acide benzoïque.

Figure II-03 :l'acide cinnamique

Figure II-04 : Structure générale des flavonoïdes.

Figure II-5 : Squelette de base des coumarines.

Figure II. 6 : Structures de quelques coumarines prénylées.

Figure II.7 : Structures de quelques furocoumarines linéaires et angulaires.

Figure II. 8 : Quelques exemples de pyranocoumarines.

Figure II. 9 : Exemple de dicoumarines.

Figure II.10:Triumbéllatine.

Figure II. 11 : Quelques exemples de lignanesdibenzylbutanes

Figure II.12 : Exemples de lignanesmonofuraniques par la cyclisation 9-O-9'.

Figure II.14: Exemples de lignanesaryltétralines.

Figure II-17 : Structure des phytostérols les plus répandus.

Figure II-17 : Structure des phytostérols les plus répandus.

Figure III.1 : Synthèse de fluoxetine et tomoxetine.

Figure III.3 :Epoxydation asymétrique des olénes

Figure III.4 : La réduction des cétones avec un complexe de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)$

Figure III.5 : La réduction des cétones avec un complexe de ruthénium II

Figure III.6 : Réduction de cétone prochirale par le borane.

Figure III.7 : Synthèse de (R)-4-phényl-but-3-en-2-ol

Figure III.8 : Réduction asymétrique de l'αméthylène β-cétoesters par *S. cerevisiae*.

Figure III.10 : Réduction de cétone prochirale en présence par céleris-raves

Figure III.11 : Réduction asymétrique de cétone par la *daucuscarota*.

Figure III.12: L'hydrolyse d'un ester avec les morceaux de pelures d'orange

Liste des figures :

Figure III.13 : Synthèse des alcools chiraux avec le SgCR

Figure III.14 : La réduction du 2-aminoacétophénone avec l'*Arthrobactersulfureus* BW₁₀₁₀

Figure III.15 : Synthèse d'acides α -hydroxy-carboxyliques

Figure III.15 : Synthèse d'acides α -hydroxy-carboxyliques

Figure III.16 : Structure des énantiomères du thalidomide.

Figure III.17 : Structure des énantiomères du propranolol

Figure III.18 : Structure des énantiomères de l'adrénaline

Figure III.19 : Structure des énantiomères les plus fréquents de la catéchine.

Figure III.20 : Structure des énantiomères de l'acide ascorbique

Figure III.21 : Structure de L'éphédrine.

Figure III.22 : Structure de menthol.

Figure III.23 : Structure de carbapénème

Figure IV-1: Extraction des composés phénoliques par macération hydro-alcoolique

Figure IV-02: Fractionnement des extraits hydrométhanoliques avec des solvants de polarité croissante.

Figure IV-03: Réduction asymétrique des acétophénones catalysée par les tissus végétaux.

Figure V-4: L'influence de la concentration des extraits de *Pergularie tomentosa*

Figure V-5: L'influence de la concentration des extraits de *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC14579.

Figure V-6 : Effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Salmonella* ATCC700623.

Figure V-7: Effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Figure V-7: Effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Escherichia coli* ATCC1130.

Figure V-8: Effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Bacillus cereus* ATCC10987.

Figure V-9: Effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Bacillus cereus* ATCC14579.

Liste des figures :

FigureV-10 : Réduction asymétrique des acétophénonnes catalysée par les tissus végétaux

Figure V-11 : Spectre ^1H du R-1-phényléthanol (1b)

Figure V-12 : Le spectre RMN ^{13}C du R-1-phényléthanol (1b).

Figure V-13 : Le spectre IR du R-1-phényléthanol (1b).

Liste des tableaux :

Liste des tableaux :

Tableau I. 1 : Composition en métabolites primaires des différentes parties de *Pergularia Tomentosa* (Sara BAAISSA, s. d.)

Tableau I. 2 : Composition minérale de *Pergulariatomentosa* (Hassan et al., 2007).

Tableau II-1 : Classification des composés phénoliques

Tableau II.2 : Quelques coumarines simples.

Tableau II-2 : Classification des terpénoïdes.

Tableau IV.1 : Différentes souches bactériennes utilisées dans le test antibactérien

Tableau V-1 : Résultats d'analyses phytochimique de *Pergularia Tomentosa*.

Tableau V-2 : Contenus inorganiques de plante étudiée

Tableau V-3 : Aspects, couleurs et rendements d'extrait bruts de la plantes étudiée.

Tableau V-4 : Diamètre d'inhibition sur *Salmonello ATCC700623* des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Tableau V-5: Diamètre d'inhibition sur *Pseudomoas aeroginosa ATCC 27853* des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Tableau V-6: Diamètre d'inhibition sur *Escherichia coli ATCC11303* des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Tableau V-7: Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus ATCC10987* des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Tableau V-8: Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus ATCC14579* des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Tableau V-9 : Résultats d'effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Salmonello ATCC700623*.

Tableau V-10: Résultats d'effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Pseudomoas aeroginosa ATCC 27853*.

Liste des tableaux :

Tableau V-10: Résultats d'effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Escherichia coli ATCC1130*.

Tableau V-11: Résultats d'effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Bacillus cereus ATCC10987*.

Tableau V-12: Résultats d'effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante sur *Bacillus cereus ATCC14579*.

Tableau VI-13 : Réduction des cétones avec la plante *Pergulariatomentosa L.* .

Liste des abréviations

Les abréviations ont été généralement notées selon leur forme la plus fréquemment utilisée dans la littérature, ce qui explique qu'elles soient souvent d'origine anglo-saxonne en termes de terminologie.

ABTS•+:	radical scavenging activity
AcOEt :	acétate d'éthyle
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AMP :	Adénosine monophosphate
ATP :	Adénosine triphosphate
BH3-Me2S :	le complexe de borane diméthyle sulfure
B3LYP :	Becke 3 Lee-Yang-Parr
CCM :	Chromatographie sur Couche Mince
Conf :	Configaration
Conv :	Conversion
COSY :	Correlation Spectroscopy
Da :	Dalton (unité de masse moléculaire)
dex β -ip :	β -cyclodextrine- <i>ip</i>
DPPH•:	1,1-Diphényl-2-Pyrcil-Hydrazyl
Ee :	Excès énantiomériques
E P:	éther de pétrole
ESI:	Ionisation par electrospray
FAD :	La flaavine adénine dinucléotide
FDA :	federal drug administration
FMN :	La flavine mononucléotide
FRAP:	Ferric reducing antioxidant power
g:	gramme
Glu:	Glucose
HMBC:	Heteronuclear Multiple Bonding Connectivity
HSQC:	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IC50:	Concentration Inhibitrice
J(Hz):	Constante de couplage exprimée en Hertz

Liste des abréviations

MeOH :	méthanol
NAD :	nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH :	Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
P M:	plante material
ppm:	partie par million
P S:	poids de matière végétale sèche
RSC:	Radical scavenging capacity
TEAC:	Trolox Equivalent Antioxidant Capacity Assay
TPC:	total phenolic content
δ :	Déplacement chimique
°C:	degré Celsius

Sommaire

Introduction	01
CHAPITRE I: Aspects botaniques et études antérieures	
1. La famille Asclepiadaceae:	04
2. Description botanique de <i>Pergulariatomentosa</i>	04
2.1. Position systématique de <i>Pergulariatomentosa</i>	05
2.2. Étymologie.....	06
2.3. Origine et répartition géographique	06
2.4. Ecologie	07
2.5. Usage traditionnel	07
2.6. Usage Médicinal.....	07
2.7. Les travaux antérieurs	08
2.7.1. Les métabolites primaires :.....	09
2.7.2. Les métabolites secondaires :.....	09
2.7.3. Etudes phytochimiques précédentes et principaux métabolites secondaires isolés :.....	09
2.8. La composition minérale de <i>Pergulariatomentosa</i> .L :.....	15
2.9. Activités Pharmacologiques de <i>Pergulariatomentosa</i> :.....	16
2.9.1. Toxicité :.....	16
2.9.2. Activité Antioxydante :.....	16
2.9.3. Activité Cardiotonique :.....	16
2.9.4. Activité Cytotoxique :.....	16
2.9.5. L'activité molluscicide :.....	17

CHAPITRE II : plantes médicinales et substances actives

1. Introduction.....	18
2. Plantes midicinales.....	18
2.1. Définition	18
2.2. Interaction plantes-médicaments	19
2.3. Qualité de la plante médicinale	21
3. Substances actives des plantes	21
3.1. Les composés phénoliques	22
3.1.1. Classification des composés phénoliques	22
3.1.2. Les acides phénoliques	23
3.1.2.1. Structure des acides phénoliques	23
3.1.2.2. Extraction	24
3.1.3. Les flavonoïdes	24
3.1.3.1. Classe des flavonoïdes	25
3.1.3.2. Extraction	25
3.1.3.3. Séparation	26
3.1.4. Les coumarines.....	26
3.1.4.1. Définition	26
3.1.4.2. Classification	27
A. Coumarines simples.....	27
B. Coumarines prénylées	28
C. Les furocoumarines.....	29
D. Les Pyranocoumarines.....	30
E. Dicoumarines (coumarines dimériques)	30
F. Tricoumarines (coumarines trimériques)	31
3.1.4.3. Applicationdes coumarines dansle traitement ducancer ...	31
3.1.5. Les lignanes	32
3.1.5.1. Structures chimiques et classification	32
A. Lignanesdibenzylbutanes	32
B. Lignanesmonofuraniques	33
C. Lignanesbutyrolactones.....	33
D. Lignanesaryltétralines	34

E. Lignanesdibenzocyclooctanes	35
F. Lignanesfuranofuraniques	35
3.1.5.2. Intérêt biologique	36
3.2. Terpénoïdes :.....	36
3.2.1. Extraction :.....	37
3.2.2. Classification.....	37
3.2.3. Triterpènes.....	37
3.2.3.1. Principaux types de structures	38
3.2.3.2. Intérêt des triterpénoïdes	39
CHAPITRE III : Préparation biocatalytique des alcools asymétriques	
1. La chiralité et le vivant	41
2. Biocatalyse.....	41
3. Biocatalyse asymétrique.....	42
4. Accès aux alcools	43
4.1. Synthèse d'alcools chiraux	44
4.1.1. Synthèse d'alcools optiquement purs par voie chimique	44
4.1.2. Synthèse d'alcools optiquement purs par catalyse enzymatique.....	49
4.1.2.1. Les avantages de la catalyse enzymatique.....	49
4.1.2.2. Les inconvénients de la catalyse enzymatique.....	49
5. Molécules d'alcools chiraux à effets biologiques	53
6. Conclusion	59

CHAPITRE VI : Méthodes et matériels

1. Etude antibactérienne :	60
1.1. Matériel biologique	60
1.1.1. Critères de selection des plantes étudiées	60
1.1.2. Souches bactériennes	60
1.2. Méthodes adoptées	61
1.2.1. Technique de recoltte et de séchagedu matérielvégétal	61
1.2.2. Criblage phytochimique	61
1.2.2.1. Recherche des polyphénols	61
1.2.2.2. Recherche des tanins	61
1.2.2.3. Recherche des flavonoïdes	62
1.2.2.3.1. Flavonoïdes libres ou génines	62
1.2.2.3.2. Leucoanthocyanes.....	62
1.2.2.4. Recherche des alcaloïdes	62
1.2.2.5. Recherche des saponosides	62
1.3. Analyses phytochimiques :	63
1.3.1. Extraction et dosage des éléments minéraux	63
1.3.2. Extraction des composés phénoliques	64
1.3.3. Extraction hydro-méthanoliques avec des solvants de polarités croissantes :	65
1.3.4. Calcule des rendements en extraits secs	66
1.4. Activité antibactérienne	68
1.4.1. Etude de l'activité antimicrobienne	68
1.4.2. Méthodes de diffusion sur disque	68
1.4.3. Calcule de la concentrationminimale inhibitriceCMI	69
1.4.4. Préparation des inoculums	69
1.4.5. Méthode de determinationde l'activité antibactérienne des différents extraits	70
1.4.6. Expressions des résultats	70
2. Etude biocatalytique	71
2.1. Méthodes générales	72
2.2. Biocatalyseurs	72

2.3. Synthèse des alcools chiraux phenylethanol 1b.....	73
2.4. Procédures générales de biotransformations:.....	
Chapitre V : Résultats et discussion	
1. Cribelage phytochimique.....	74
2. Composition phytochimique.....	76
2.1. Compositions de la plante étudiée en éléments minéraux	76
2.2. Contenu phénolique des plantes étudiées.....	77
3. Activité antibactérienne	77
3.1. Diamètre d'inhibition sur <i>Salmonello ATCC700623</i>	78
3.2. Diamètre d'inhibition sur <i>Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853</i>	80
3.3. Diamètre d'inhibition sur <i>Escherichia coli ATCC11303</i>	82
3.4. Diamètre d'inhibition sur <i>Bacillus cereus ATCC10987</i>	84
3.5. Diamètre d'inhibition sur <i>Bacillus cereus ATCC14579</i>	86
4. Etude l'effet Synergique d'antibiotiques et d'extrait EtOH/H2O :.....	88
4.1. Diamètre d'inhibition sur <i>Salmonello ATCC700623</i>	89
4.2. Diamètre d'inhibition sur <i>Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853</i>	90
4.3. Diamètre d'inhibition sur <i>Escherichia coli ATCC1130</i>	91
4.4. Diamètre d'inhibition sur <i>Bacillus cereus ATCC10987</i>	92
4.5. Diamètre d'inhibition sur <i>Bacillus cereus ATCC14579</i>	94
5. Bioréduction d'acétophénone en utilisant la plante <i>Pergulariatomentosa L.</i>	95
5.1. Bioréduction d'acétophénone avec <i>Pergulariatomentosa L.</i>	96
5.2. Détermination de l'activité optique du chiral des produits:.....	97
5.3. Identification de l'alcool chiral (1b) par les données spectroscopiques des propriétés optiques	97
Conclusion générale et perspective	100

Introduction :

Un grand nombre de plantes, y compris une plante aromatique, médicinale, l'épice et autre, présente des différentes propriétés biologiques très intéressantes qui peuvent être utilisées dans divers domaines tels que la pharmacie, la médecine, l'agriculture et la cosmétologie (Abubakar et Haque 2020).

Les plantes naturelles ont été largement reconnues pour leurs propriétés médicinales et constituent une source majeure de nouveaux produits pharmaceutiques et de soins de santé (Süntar 2020). L'évaluation des propriétés phytothérapeutiques, telles que l'activité antioxydante et antimicrobienne, sont des tâches extrêmement intéressantes et utiles, en particulier pour les plantes moins couramment utilisées, rares ou peu connues dans le domaine de la médecine traditionnelle et les pratiques médicinales populaires (Tang et al. 2019).

De plus en plus de données suggèrent que les métabolites secondaires d'une plante jouent un rôle crucial dans la santé humaine et peuvent avoir une importance nutritionnelle (Bennett et Wallsgrove 1994). Le criblage phytochimique d'une plante a révélé la présence d'un large éventail de produits chimiques, tels que les alcaloïdes, les tanins, les flavonoïdes, les stéroïdes, les glycosides, les saponines, etc. Ces composés ont des applications commerciales dans les domaines pharmaceutiques, biomédicaux, ainsi que dans la fabrication de médicaments, de colorants, d'arômes, de parfums et d'insecticides (Raaman 2006).

L'Afrique est l'un des continents les plus riches en biodiversité, avec une abondance de plantes utilisées comme herbe, aliment naturel et à des fins thérapeutiques (Sofowora 2010). Cela est en grande partie dû à sa géographie très vaste, qui englobe une étendue de terres d'environ 216 634 000 hectares de zones forestières. Plus de 5 000 substances naturelles différentes ont été identifiées, et bon nombre d'entre elles se sont avérées utiles dans la médecine traditionnelle pour la prévention et le traitement des maladies (Berthé 2021). Malgré la nature hétérogène du continent, peu d'efforts ont été consacrés au développement de principes actifs chimiothérapeutiques et prophylactiques à partir de ces plantes.

Grâce à sa situation géographique unique, son étendue considérable et son relief varié, l'Algérie qui est un pays d'Afrique jouit d'une grande diversité de climat et de sol, favorisant ainsi le développement des flores riches et variées. Cette abondance naturelle en fait une source précieuse de matières médicales, comprenant environ 3000 espèces (Chehema 2019). Au sud des Monts de l'Atlas saharien, s'étend le vaste désert du Sahara, qui occupe plus de 2

Introduction

millions de km² du territoire algérien. Ce désert abrite une biodiversité floristique exceptionnelle, avec plus de 1200 espèces (Abdellah et al. 2019), dont 162 espèces endémiques uniquement dans le Sahara septentrional. En outre, l'utilisation traditionnelle des plantes a une longue histoire dans cette région (Bradai et al. 2020).

D'une autre part, Le potentiel biochimique des cellules végétales à produire des métabolites secondaires, y compris les produits agrochimiques, les pigments, saveurs, et médicaments, présente un intérêt considérable en relation avec leur utilisation biotechnologique (Nag et Maity 2022). Des larges gammes de composé chimique tels que le terpénoïde, le coumarine, le alcaloïde, le stéroïde et l'aromatiques peuvent subir biotransformation à l'aide de cultures d'organes, d'enzymes et de plantes cellules (Samsonowicz-Gorski et al. 2022). Cependant il ya plusieurs plantes et légumes ont été utilisés comme biochimiques catalyseurs en préparation organique au lieu de produits chimiques (Machado et al., 2006 ; Rodriguez et al., 2007), lactonisation enzymatique (Zhou, Chen, et Arnold 2020), hydrolyse des esters (Noguchi et al. 2022), ajout de cyanure d'hydrogène (Plass et al. 2019), et réaction d'hydroxylation et d'oxydation (Wang et al. 2019). Depuis plusieurs années un grand nombre des recherches vise l'évaluation de la bioréduction des cétones prochirales en utilisant des plantes (Phukan et al. 2012). Elles forment un groupe particulièrement très important de biocatalyseurs chiraux, et son résultat extrême de sélectivité dans certains cas constitue la principale caractéristique de catalyseur enzymatique. En effet plusieurs molécules sont de bons substrats pour différents enzymes qui conduisent à une énantioselectivité élevée pouvant résoudre le problème d'un mélange racémique.

Dans ce cadre, cette étude actuelle s'est concentrée sur l'analyse chimique des plantes médicinales et l'évaluation de leurs propriétés antibactériennes. Elle a également exploré le pouvoir biocatalytique de la plante médicinale *Pergularia tomentosa* L., largement utilisée dans les pharmacopées traditionnelles de la commune de Negrine, située dans le Sahara septentrional Est de l'Algérie. L'objectif était de contribuer à une approche rationalisée et de promouvoir l'utilisation d'une plante médicinale, tout en fournissant des bases scientifiques à ces pratiques empiriques en vue de leurs éventuelles utilisations thérapeutiques modernes. Le manuscrit est divisé en deux parties distinctes :

- La première partie de cette thèse divisée en trois chapitres : Le premier montre l'aspect botaniques et études antérieures, le deuxième concerne les plantes médicinales

et substances actives, et le troisième contient la préparation biocatalytique des alcools asymétriques

- La deuxième partie comporte deux chapitres :

Dans le premier, on démontre le matériel et méthode utilisé pour chaque expérience, et dans le deuxième chapitre de la partie deux, on présente les résultats de nos études, concernant les activités antibactériennes, effet synergique avec quelques antibiotiques, et réduction des cétones prochirales.

[Tapez un texte]

CH I Aspects
botaniques et études
antérieures

1. La famille Asclepiadaceae:

La famille des Asclepiadaceae, en latin a un nom spéciale appelée famille des asclépiades(Maity et al. 2019), elle comprend environ 250 genres et 2000 espèces(Patel et al. 2020),réparties dans les régions tropicales et tempérées du monde(Gohar et al. 2000), notamment en Afrique et dans le sud de l'Amérique, avec une représentation modérée en nord et du sud-est d'Asie (Sinha and Mondal* 2017).

La familleAsclepiadaceae est divisée en trois sous-familles Periplocoideae, Secamonoideae et asclepiadiodeae(Maity et al. 2019) ; elle est réputée pour les plantes contenant des cardénolides, les alcaloïdes notamment dans les genres *Asclepias*, *Pergularia*, *Gomphocarpus* et *Calotropis*(Babaamer et al. 2013).

Cette vue taxonomique conservatrice a été adoptée, puisque c'est le système encore largement accepté entre les scientifiques et les amateurs. Cependant, comme a déjà implicite par des étudesmorphologiques antérieures, les progrès de la recherche moléculaire suggèrent d'inclure chacundes 3 sous-familles dans *l'Apocynaceae*et d'abandonner *l'Asclepiadaceae*. Ce concepta étéformellement transformé en taxonomie par Endress et Bruyns (2000).(Albers and Meve 2002)

Les familles Apocynaceae et Asclepiadaceae sont principalement pantropicales / plantes subtropicales avec latex abondant et généralement avec des feuilles opposées. Ils ont des fleurssymétriques cinq-mères et sont principalement pollinisées par les insectes. (El-gazzar et al. 2018)

Le genre *Pergularia* comprend deux espèces polymorphes ; *Pergulariatomentosa*et *Pergulariadaemia*. Des formes intermédiaires entre les 2 espèces sont présentes à Socotra (Yémen) et elles viennent d'être incluses dans *Pergulariatomentosa*.(Kheloufi, Mansouri, and Belatreche 2019)

2. Description botaniques de *Pergularia tomentosa* L.:

La *Pergularia tomentosa* L. c'est parmi les plantes herbacées ou semi-ligneuses, arbrisseau vivaces, elle a une hauteur qui peut aller à 1 m d'hauteur (Figure01). Le jeune rameau

volubile de ces plantes s'enroule fréquemment autour les plus anciens lui donnant des aspects touffus (Gohar et al. 2000), Floraisons en printemps (Chehema 2019) contenant :

- **les latex** : blancs, corrosifs qui peuvent endommager la peau. (Devaux 1973).
- **Les tiges** : grimpantes ou volubiles, couvertes de courts poils verdâtres, tomenteuse à l'état jeune ;
- **Une feuille** : Ovale ou arrondie, opposée, vert amande, mesurant 5cm de diamètre, en cœur à la base, caractérisée par l'absence de stipule et pétioles de 0.5 à 1.5cm de long.
- **Les inflorescences** : En grappe abondante au bout de long pédoncule.
- **Un fruit**: Fusiforme, divergent et couvert de rugosité en follicule groupé par paire du 7 cm de diamètre (Amani et Barmo, 2010).
- **Une fleur** : blanc-pourpre et odoriférante avec une corolle tubulaire blanche ou pourpre qui mesure 8mm de long. (Schmelzer et Gurie-Fakim, 2013), bisexuée, régulière, parfumée ; 5-mère. Sépale et pétale plus ou moins soudés à la base. Corolle rotacée ou campanulacée, doublée d'une paracorolle à 5 pièces, en général d'origine staminale. Etamines 5 à anthères sessiles, en général adhérentes au stigmate, souvent déhiscentes en pollinies. (S. H. Hosseini et al. 2019)
- **Un graine** : ovoïde, aplatie, de 7-9 mm environ 6mm, bord pale, à poil courts dense, munie d'une touffe de poil à une extrémité, avec de long 3 cm d'environ.
- **Période de végétation** : Floraison en printemps (Ads, Abouzied, and Alshammari, n.d.).

2.1. Position systématique de *Pergularia tomentosa* :

Règne : plantae

Sous règne : Tracheobionta

Embranchement : Spermatophyte

Sous- embranchement : Angiosperme

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Asteridae

Ordre : Gentianales

Famille : Asclepiadaceae

Genre : Pergularias.

Espèce : *Pergularia tomentosa* L. (Al-Mekhlafi and Masoud 2017)



FIGURE 1: plantes *Pergularia tomentosa* L.

- **Étymologie**

Pergularia tomentosa, également connue sous le nom de *Daemia cordata*, tire son nom du latin "*Pergula*" qui signifie « vigne », faisant référence à sa capacité à s'accrocher. L'épithète "*tomentosa*" fait référence à la présence de petits poils qui recouvrent la plante, lui donnant une teinte verdâtre. Cette plante est également associée à plusieurs noms folkloriques. **Arabe :** En Algérie *Pergularia tomentosa* L. est connue sous le nom de Tellakh (Maiza 1993), en Egypte et en Arabie Saoudite elle est connue sous le nom Ghalaka (Al-Said, Abu-Jayyab, and Hifnawy 1989), et Ghoulga, Demya, leben el Hamir et Kalga (Hamed et al. 2006)

- **Targui :** tashkat, dellakal, ellakh.
- **Français :** Pergulair.
- **Anglais :** Pergularia (BESSEI and BOUGHEZALA 2019).

2.2. Origines et répartitions géographique :

Pergularia tomentosa L. est une plante largement répandue, présente dans diverses régions allant des déserts du Sahara aux déserts du sud et de l'est de l'Iran, en passant par l'Afghanistan et le Pakistan. Elle est également présente en Corne de l'Afrique, au Sinaï (Égypte), en Jordanie et dans la péninsule Arabique. Cette plante vivace s'est adaptée aux environnements arides et se

développe principalement sur le sol sableux. Elle couvre de vastes régions, s'étendant de l'Algérie du sud jusqu'à l'Afrique du Nord (Sara BAAISSA, n.d.).

2.3. Ecologies :

Pergularia tomentosa pousse favorablement dans les zones désertiques où les précipitations annuelles sont généralement inférieures à 10 mm. Elle est présente dans le lit des oueds, sur les plateaux et sur différents types de sols tels que l'argile, le sable, les graviers et les sols pierreux. On peut la trouver depuis le niveau de la mer jusqu'à une altitude d'environ 1000 mètres. Le long de la mer Rouge, elle est présente au sein des communautés végétales qui prédominent dans les plaines sablonneuses (Schmelzer and Gurib-Fakim 2008).

2.4. Usages traditionnels :

Cette plante est largement utilisée dans le remède traditionnel pour ses propriétés antirhumatismales, laxatives, abortives et pour le traitement de certaines affections cutanées, de l'asthme et de la bronchite. Elle est également employée pour soulager les frissons, traiter les helminthiases, l'allergie et la constipation. Dans certains cas, le *Pergularia tomentosa* a été signalé comme étant utilisé pour enlever la laine de la peau de certains animaux, notamment les moutons (Hosseini Kahnouj et al., 2017).

En Égypte, la plante est utilisée comme cataplasme, dépilatoire, laxatif, antihelminthique et abortif. Le latex des tiges et des feuilles peut provoquer une irritation de la peau et des yeux, ainsi qu'une inflammation (Lahmar et al, 2017).

Au Maroc, la feuille est appliquée sur les morsures de serpents et de scorpions.

Au Yémen, elle a été utilisée pour les tumeurs, les verrues et les plusieurs maladies de la peau (Miladi et al., 2018).

En Algérie, les feuilles et la fleur sont utilisées pour traiter l'angine, les teignes, les dermatoses (M. Hosseini et al, 2020) et comme des agents hypoglycémisants (Abba et al, 2020).

2.5. Usage Médicinal

Les parties les plus couramment utilisées de la plante *Pergularia tomentosa* sont le latex, les feuilles et les racines, qui sont généralement récoltés au printemps. Ils sont préparés sous différentes formes telles que des infusions, des décoctions, des poudres ou des mélanges avec d'autres plantes, et peuvent être pris par voie orale ou utilisés en usage externe (Sara BAAISSA, n.d.).

Voici quelques utilisations spécifiques de cette plante :

- Elle est utilisée dans le processus de tannage, où elle est écrasée et appliquée sur la peau pour faciliter la chute rapide des poils. Après quelques heures de contact, les poils peuvent être facilement éliminés en grattant légèrement.
- En application topique, le latex contenu dans la plante peut aider à extraire les épines de la peau. Cependant, il est conseillé de ne pas la consommer à l'état frais car cela peut entraîner des intoxications.
- Les tiges et les racines de *P. tomentosa* peuvent être consommées pour augmenter l'apport en potassium, ce qui peut contribuer à réduire la pression artérielle et le risque d'accident vasculaire cérébral (Hosseini Kahnouj et al., 2017).
- La pâte obtenue en frottant les feuilles sur la peau est utilisée pour traiter les dermatoses et les irritations cutanées.
- Le jus des feuilles est utilisé pour soulager les maux de tête et comme remède dans le traitement de la tuberculose et des hémorroïdes.
- Une tisane préparée à partir de cette plante est administrée comme agent hypoglycémiant (Kemassi et al., 2014).

2.6. Les travaux antérieurs :

L'analyse phytochimique vise à identifier les différentes classes de composés présents dans les différents organes de la plante, tels que les racines, les tiges, la pulpe, les feuilles et les noyaux.

Le métabolisme cellulaire englobe l'ensemble des réactions biochimiques qui ont lieu dans une cellule, et il remplit deux fonctions principales :

- Maintenir l'intégrité cellulaire (maintenance)
- Permettre la multiplication cellulaire (croissance)

Les substances actives des plantes médicinales se divisent en deux catégories : les métabolites primaires et les métabolites secondaires (Royer 2013).

Tableau 1 : Composition en métabolites primaires des différentes parties de *Pergularia Tomentosa* (Sara BAAISSA, n.d.)

Organe végétal	Protéines (%)	Lipides (%)	Glucides (%)
Feuilles	6.39±0.17	6.83±0.76	53.27±1.75
Tiges	4.74±0.14	2.17±0.76	56.92±1.27
Racines	3.35±0.48	2.76±0.29	61.81±2.84

2.6.1. Les métabolites primaires :

Les métabolites primaires font référence aux voies de synthèse des composés essentiels à la croissance et au développement des plantes. Ces métabolites jouent un rôle fondamental et bien établi dans tous les végétaux. Ils comprennent des composés tels que l'acide aminé et les protéines, les acides gras, les sucres et les polysaccharides.

2.6.2. Les métabolites secondaires :

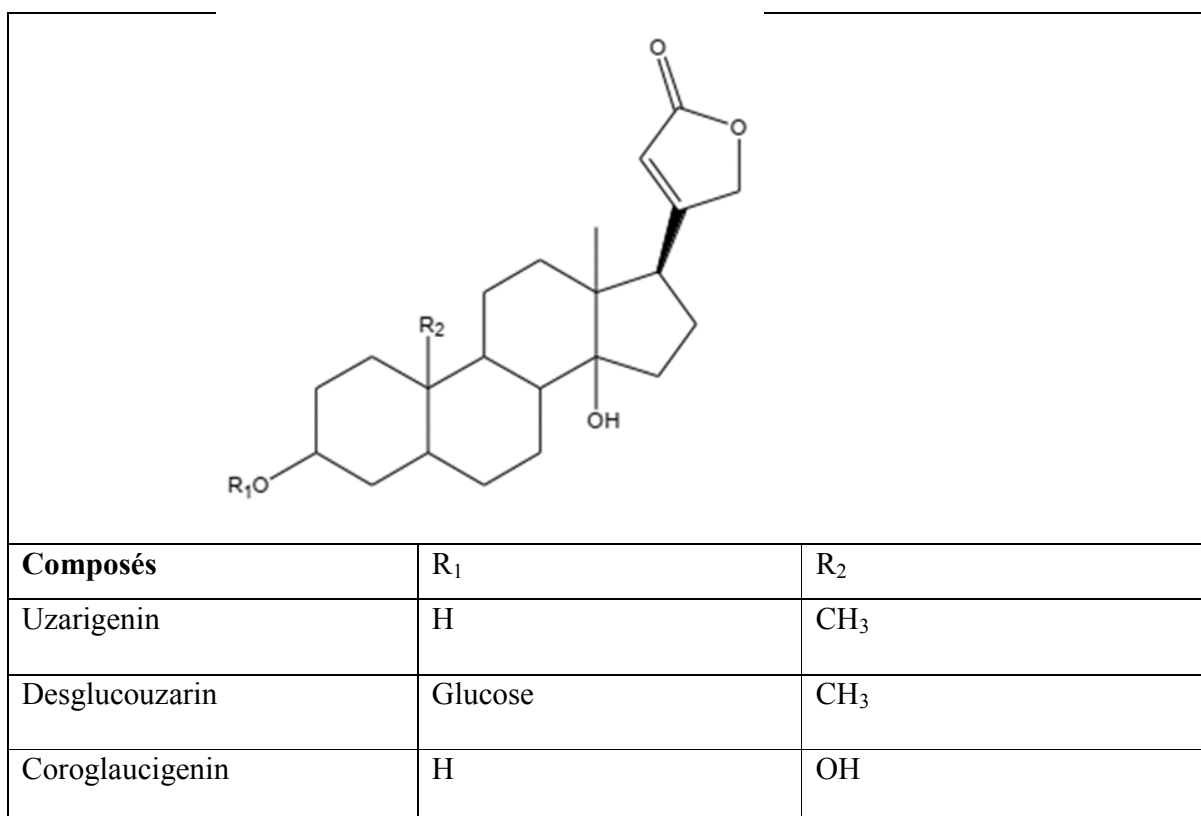
Les métabolites secondaires désignent les différentes voies de synthèse des composés qui ne participent pas directement à la croissance de la plante. Ces métabolites jouent un rôle crucial dans l'adaptation de la plante à son environnement. Ils fournissent un soutien structurel, assurent une protection contre les rayons ultraviolets, agissent comme système de défense, établissent des symbioses et attirent des insectes bénéfiques pour la pollinisation (Royer 2013).

Le métabolisme primaire englobe les différentes voies de synthèse de composés essentiels à la croissance et au développement des plantes. Les métabolites primaires qui en résultent jouent un rôle crucial et bien établi dans tous les végétaux, tels que l'acide aminé et les protéines, l'acide gras, les sucres et les polysaccharides.

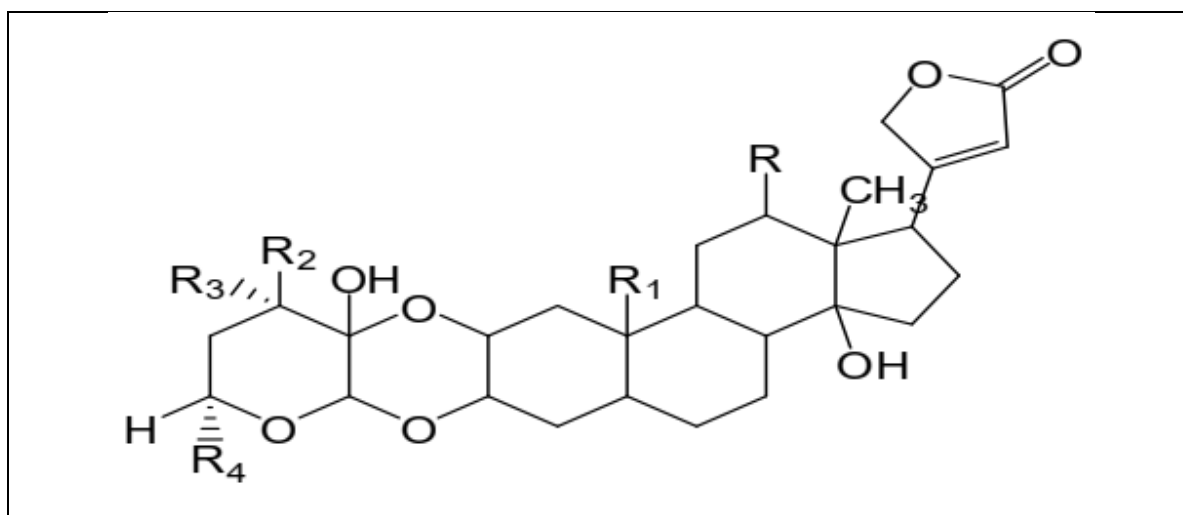
2.6.3. Etudes phytochimiques précédentes et principaux métabolites secondaires isolés :

Vingt-cinq composés ont été isolés et identifiés de diverses parties du *P. tomentosa*. Les principaux métabolites secondaires ont été isolés dans cette espèce incluent les cardenolides, les cardenolides glycosidiques et les triterpènes de type taraxastérol. Un peu de ces composés ont été étudiés pour l'activité biologique (Miladi et al. 2018), les structures identifiées sont résumées dans la figure 2:

L'analyse phytochimique d'extrait de *Pergularia tomentosa* a révélé la présence de glycosides cardiaques, glycosides de saponine, alcaloïdes, tanins, flavonoïdes, stéroïdes anthraquinones et huile volatile (Kheloufi, Mansouri, and Belatreche 2019).

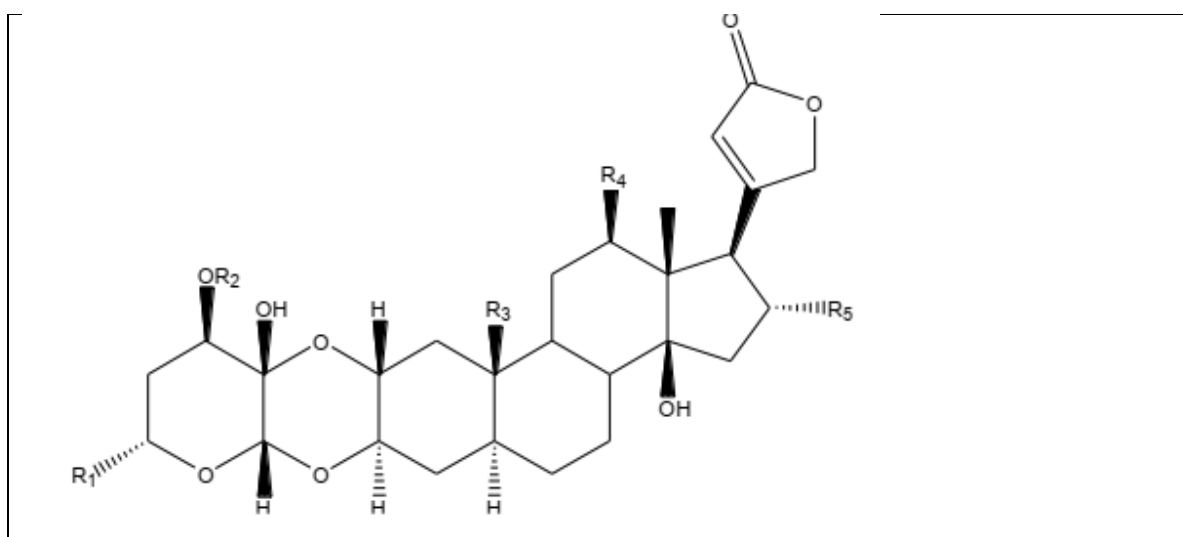


(A)



Composés	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Calactin	H	CHO	βOH	αH	CH ₃
Pergularoside	OH	CHO	βOH	αOH	CH ₂ OH
Ghalakinoside	OH	CH ₂ OH	βOH	αOH	CH ₂ OH

(B)

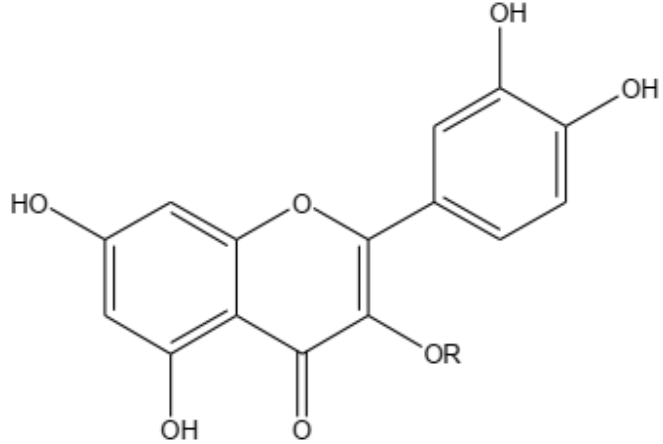


Composés	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
3-O-α glucopuranosylcalactin	CH ₃	B-D-Glc	CHO	H	H
12dehydroxyghalakinoside	CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	H	H
6- dehydroxyghalakinoside	CH ₃	H	CH ₂ OH	OH	H
Ghalakinoside	CH ₂ OH	H	CH ₂ OH	OH	H

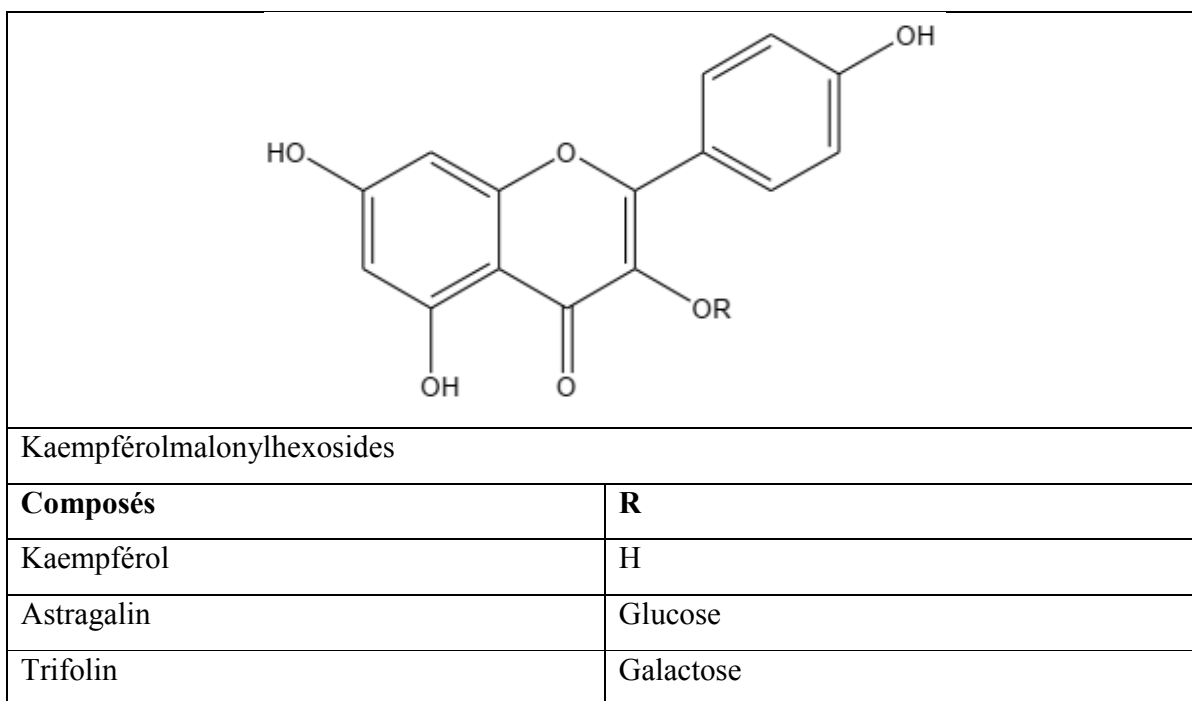
Calactin	CH ₃	H	CHO	H	H
6'-hydroxycalactin	CH ₂ OH	H	CHO	H	H
6'-hydroxy-16Racetocalactin	CH ₂ OH	H	CHO	H	OCOCH ₃
16R-hydroxycalactin	CH ₃	H	CH ₂ OH	H	OH
Pergularotinside	CH ₂ OH	OH	CHO	OH	H
16 α -acetoxycaltropin	CH ₃	H	CHO	H	OAc

(C)

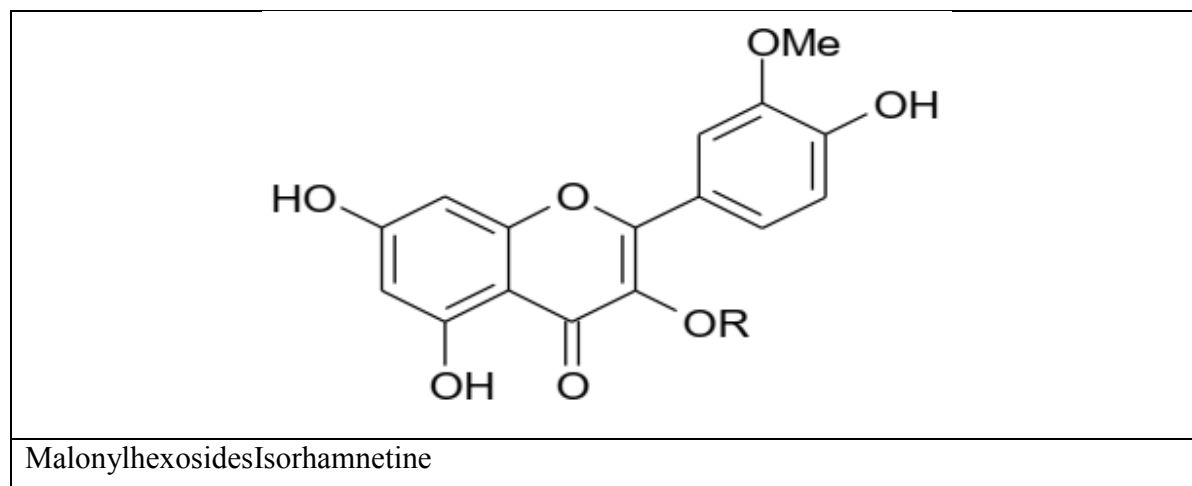
FIGURE 2:(A), (B) et (C) Structures des cardénolides isolés à partir de *Pergulariatomentosa* , (Kheloufi, Mansouri, and Belatreche 2019).

	
Quercetinmalonylhexosides	
Composés	R
Quercetine	H
Quercetin-3-O-Glucoside	Glucose
Quercetin-3-O-galactoside	Galactose

(A)

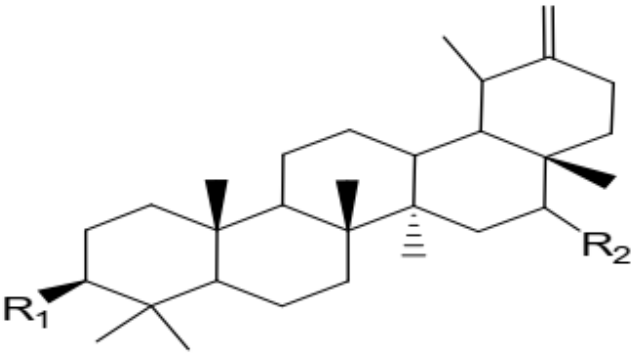


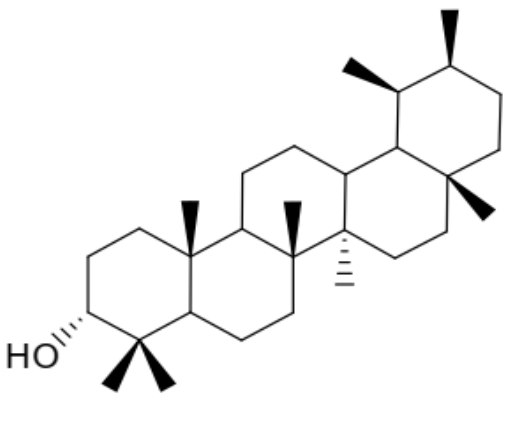
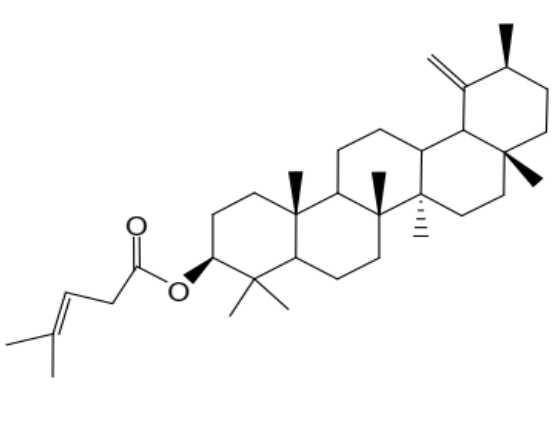
(B)



(C)

FIGURE 3:(A), (B), (C) Structure des flavanols isolés à partir de *Pergulariatomentosa*(Sara BAAISSA, n.d.).

		
Taraxasterol		
Composés	R ₁	R ₂
3-acetyltaraxasterol	OAc	H
3-taraxasterol	OH	H
Hydroxytaraxasterol-3-acetate	OAc	OH

	
α -amyrin	Pergularine A

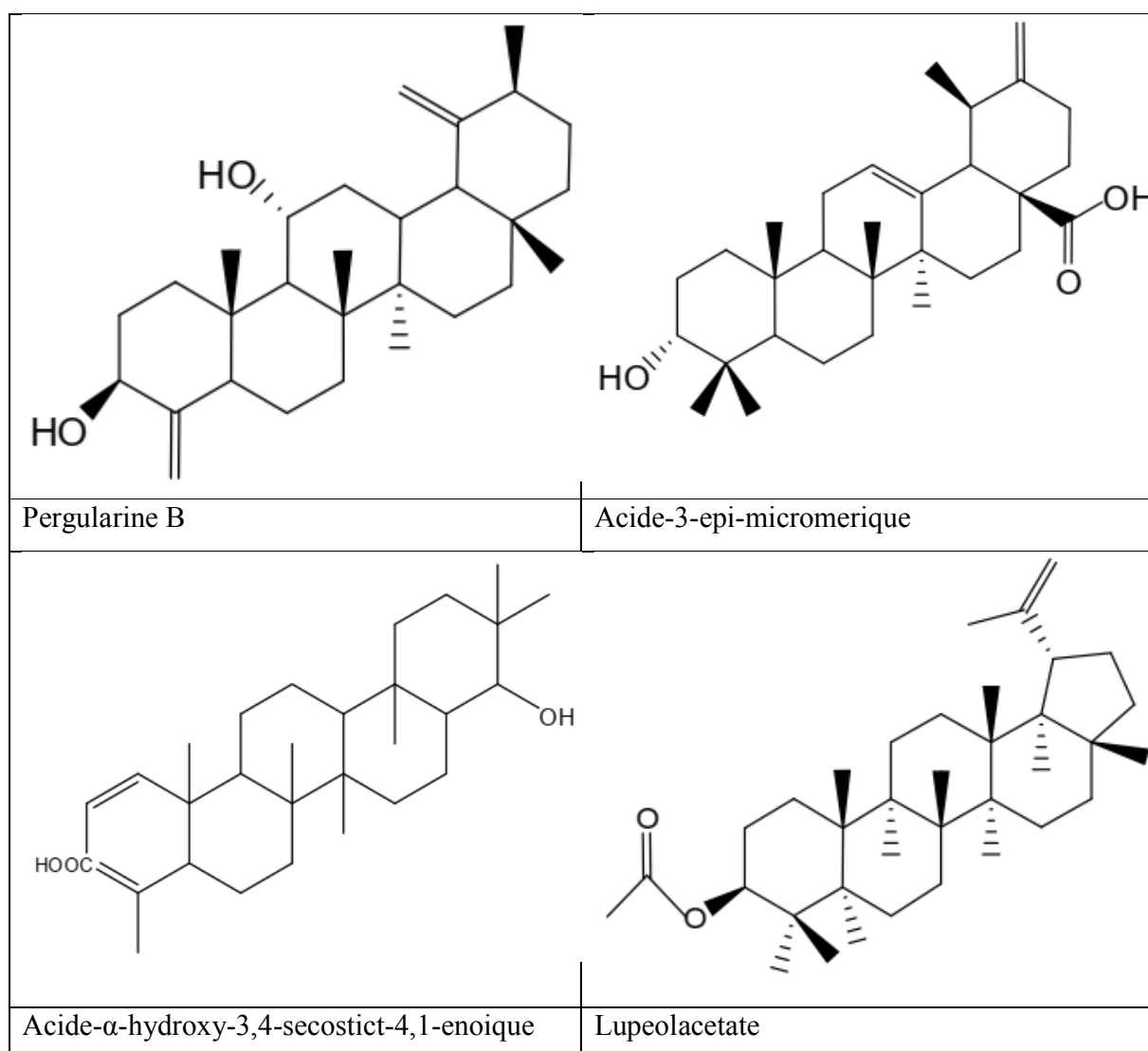


FIGURE 4: Structure des Triterpenes isolés à partir de *Pergulariatomentosa* (Miladi et al. 2018).

2.7. La composition minérale de *Pergularia tomentosa* L. :

La plante examinée présente une composition minérale qui met en évidence des quantités élevées de phosphore et de potassium dans les racines et les tiges. Les extraits des feuilles contiennent des niveaux significatifs de sodium, de magnésium et de calcium. Le magnésium, en tant que micronutriment antioxydant, peut stimuler le système immunitaire et contribuer à la prévention des carences en magnésium, qui peuvent entraîner des troubles métaboliques graves.

Il convient cependant de souligner que le calcium, en association avec le magnésium, le chlore et les protéines, joue un rôle dans la formation osseuse (Alghanem et El-Amier, 2017).

D'un autre côté, l'analyse par absorption atomique des fruits a révélé des concentrations élevées de potassium (K⁺) et de calcium (Ca²⁺) (384,8 et 477,6 ppm respectivement). Cette présence importante de ces éléments *peut contribuer à la toxicité de la plante (Ads, Abouzied et Alshammari, s.d.).

Tableau 2 : Composition minérale de *Pergularia tomentosa* L. (Hassan et al., 2007).

Organe végétal	Phosphore (ppm)	Potassium (ppm)	Sodium (ppm)	Magnésium (ppm)	Calcium (ppm)
Feuilles	1,85 ± 0,05	2,97 ± 0,210	4,13 ± 0,31	0,32 ± 0,06	0,25 ± 0,010
Tiges	7,07 ± 0,06	215,0 ± 10,00	2,03 ± 0,15	0,15 ± 0,030	0,16 ± 0,01
Racines	8,13 ± 0,06	167,30 ± 5,03	2,33 ± 0,15	0,25 ± 0,008	0,08 ± 0,003

2.8. Activités Pharmacologiques de *Pergularia tomentosa* :

Pergularia tomentosa L., une plante qui pousse sans être cultivé dans les régions méditerranéennes, est riche en différentes enzymes comme les polyphénols oxydases, la tyrosinase, la lipase, liopxygénase et L-asparginase. Il présente également des activités antioxydantes ainsi que l'activité antifongique contre *Fusarium oxysporum*f.sp. *lycopersici*(Lahmar et al. 2018).

2.8.1. Toxicité :

Lors de l'étude de la toxicité de cette plante, il n'a été constaté que le ghalakinoside présente la plus grande toxicité, suivi de la calactine, avec des doseslétales médianes de4,6mg/kg et5mg/kg respectivement (Kheloufi, Mansouri et Belatreche, 2019).

2.8.2. Activité Antioxydante :

Les extraits de la plante obtenus à partir de méthanol et d'eau, qui sont riches en flavonoïdes, présentent une activité antioxydante contre les radicaux DPPH*, les radicaux peroxydes, les radicaux hydroxyles et le peroxyde d'hydrogène.

La méthode de piégeage du radical DPPH* a été utilisée pour évaluer l'activité antioxydante des racines, des tiges, des feuilles et des extraits de fruits de *Pergularia tomentosa*. Les extraits de feuilles et de fruits ont montré la plus forte activité antioxydante (Al-Mekhlafi and Masoud, s.d.).

2.8.3. Activité Cardiotonique :

Les extraits de cette plante ont démontré une activité cardiotonique. Selon Hifnawy et ses collègues, le ghalakinoside a augmenté la force de contraction du muscle cardiaque et a eu un effet sur la fréquence cardiaque à des doses très élevées. Ils ont également observé des changements réversibles dans la pression artérielle moyenne lors d'expériences in vivo sur des lapins, à l'exception de la dose létale de la calactine (Hamed et al., 2006).

2.8.4. Activité Cytotoxique :

Huit glycosides cardénolides (6'-hydroxycalactin, 6'-hydroxy-16R-acetoxycalactin, 16R-hydroxycalactin, 3'-O-R-D-glucopyranosylcalactin, 12-dehydroxyghalakinoside, 6-dehydroxyghalakinoside, ghalakinoside et calactin) ont été extraits des racines de *Pergularia tomentosa* L. Dans le but d'étudier leur activité potentielle contre les cancers. Ces composés ont été testés in vitro et ont démontré une inhibition de la croissance cellulaire dans différentes lignées cellulaires cancéreuses humaines, ainsi qu'une capacité à inhiber la Na⁺/K⁺-ATPase (Hifnawy et al., 2014).

2.8.5. L'activité molluscicide :

L'effet molluscicide de deux cardénolides extraits de *Pergularia tomentosa* a été évalué en comparaison avec l'escargot terrestre *Monacha obstructa* (Férussac). La valeur de DL50 après 24 heures de traitement était de 60,9 µg/escargot. Ces résultats suggèrent l'utilisation potentielle de cette plante contenant des cardénolides en tant que molluscicide (M. Hosseini et al., 2020).

[Tapez un texte]

*CH II plantes
médicinales et
substances actives*

1. Introduction

Les plantes médicinales sont un élément essentiel et important de la pharmacopée internationale. La connaissance de leurs propriétés médicinales se développe grâce à la recherche, ce qui en fera de plus en plus une sûre alternative ou une option préférée à la médecine allopathique. Aujourd'hui, il y a un intérêt pour la médecine traditionnelle et une demande croissante pour les médicaments d'origine végétale. Cet intérêt pour les médicaments dérivés de plantes est principalement dû à la croyance largement répandue que la «médecine verte» est sûre et plus fiable que les médicaments synthétiques coûteux, dont beaucoup ont des effets secondaires indésirables (Parekh and Chanda 2009). Il existe un intérêt croissant pour la corrélation des constituants phytochimiques d'une plante avec son activité pharmacologique (Gupta, n.d.). Les scientifiques ont même commencé à corréler les propriétés botaniques des plantes avec leurs activités pharmacologiques (Rawat et al. 1997). À l'avenir, des recherches multidimensionnelles plus coordonnées visant à corréler les propriétés botaniques et phytochimiques à des activités pharmacologiques spécifiques sont attendues (Dahanukar, Kulkarni, and Rege, n.d.).

Ainsi, la détermination d'une activité biologique pour une plante utilisée en médecine traditionnelle est utile aux communautés rurales et aux établissements informels. Plusieurs études sont actuellement en cours pour isoler les composés actifs par fractionnement guidé pour les espèces qui présentent une activité biologique élevée lors du criblage. Avec la disponibilité des informations primaires, d'autres études peuvent être menées comme la standardisation des extraits, l'identification, purification et l'isolement des nouveaux principes actifs et les études pharmacologiques du composé isolé. Par conséquent, ces recherches scientifiques peuvent être utilisées pour développer des médicaments pour les maladies.

2. Plante médicinale :

2.1. Définition :

La plante médicinale « *est de drogue végétale qui peut être utilisée entière ou sous forme d'une partie de plante et qui possède des propriétés médicamenteuses* ». Certaines peuvent également posséder d'usage alimentaire, condimentaires ou cosmétiques. Inscrites à la *Pharmacopée française ou européenne*.

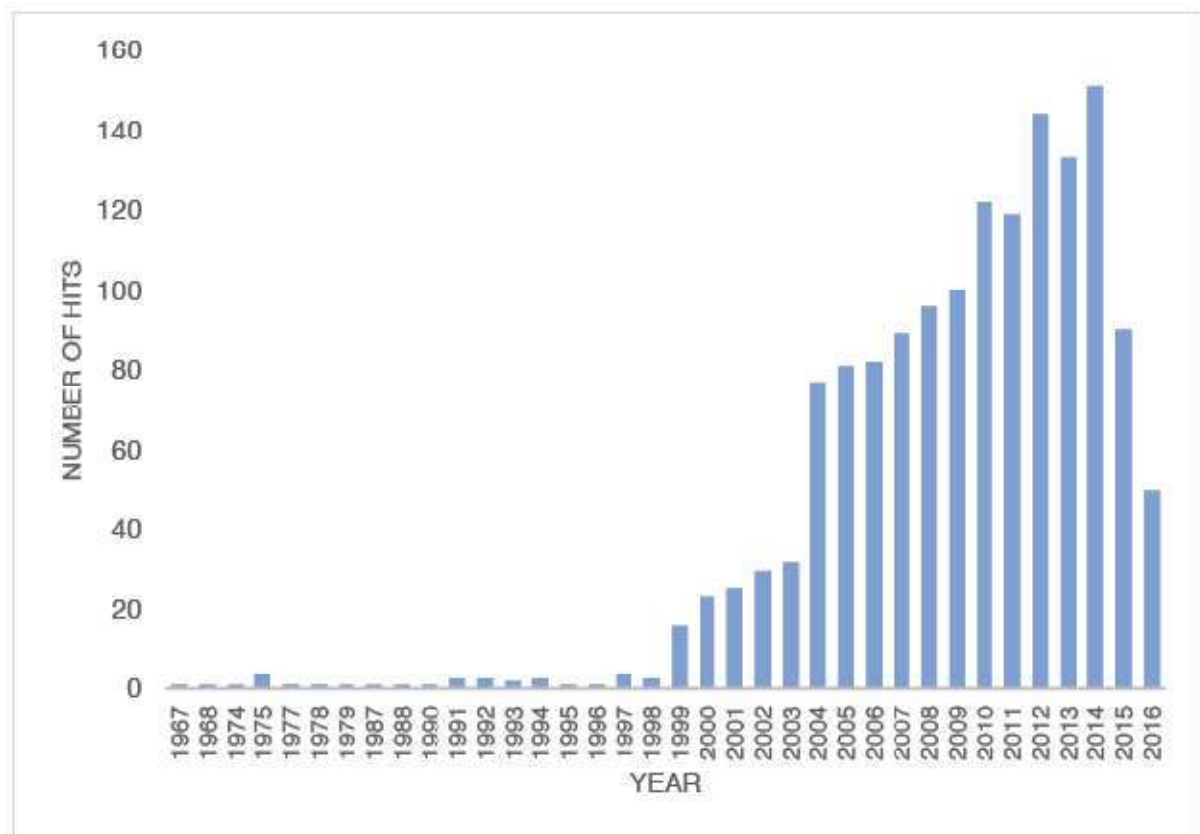
Les plantes médicinales utilisées dans la médecine traditionnelle contiennent principalement des ingrédients actifs pour la plante entière, d'une partie de plante ou de mélange de plusieurs parties. Elles sont utilisées dans tous les pays du monde et leur utilisation pour soutenir, promouvoir, conserver et retrouver la santé humaine depuis des millénaires (Sucher and Carles 2008). Les médicaments traditionnels (produits) font partie du domaine plus vaste de la médecine traditionnelle qui comprend les procédures et les praticiens, ainsi que les produits (Organization 2015). Dans une grande partie du monde en développement, 70 à 95% de la population dépend de ces médicaments traditionnels pour les soins de santé primaires. Comme dans de nombreux pays africains, 75% de la population dépend de la médecine traditionnelle pour soins de santé (Imperato 1981).

2.2. Interaction plantes-médicaments :

Le premier enregistrement d'une publication sur Interaction plantes-médicaments remonte à 1967 (figure II-01). Cet unique travail a évalué les interactions potentielles entre les plantes médicinales et les anesthésiques (Pellerano 1967). Les années suivantes ont été marquées par quelques publications dans divers sujets où l'interaction plantes-médicaments a été mentionné mais ont été le principal champ de la recherche. En 1974, une publication sur l'interaction entre les cannabinoïdes et la phénytoïne (Chesher and Jackson 1974) a suscité plus d'intérêt pour le sujet. En 1975, deux des quatre publications de l'interaction plantes-médicaments portaient sur les cannabinoïdes (Hine, Torrelío, and Gershon 1975) et en 1978 la seule publication trouvée portait également sur les interactions avec le cannabis (Singh and Das 1978).

En 1990, le premier travail sur l'interaction plantes-médicaments impliquant de nombreux médicaments à base de plantes a été publié par un chercheur chinois qui a évalué les interactions potentielles entre les antihypertenseurs occidentaux et les plantes médicinales chinoises (Wang 1990). De 1990 à 1993, d'autres articles concernant les interactions médicamenteuses avec divers médicaments à base de plantes ont été publiés en tant qu'articles de synthèse (D'ARCY 1991; d'Arcy 1993).

Les interactions impliquant des plantes médicinales chinoises ont de nouveau fait l'objet d'un seul article publié en 1995 selon cette recherche (Tam et al. 1995). Deux ans plus tard, en 1997, le *pamplemousse* (*Citrus paradisi* Macfad. - Rutaceae) et le *Ginkgo biloba* L. (*Ginkgoaceae*) ont été étudiés pour leurs interactions potentielles avec les drogues de synthèse (Ameer and Weintraub 1997; Chermat et al. 1997) et en 1998 un autre article de recherche a été publié (Fuhr 1998).



FigureII-01 : Nombre de publications par an utilisant le mot-clé interactions plantes-médicaments (Dias Araujo Mazzari 2017).

Le nombre le plus élevé de publications sur l'interaction plantes-médicaments de 1967 à 1998 était de quatre, avec une moyenne de 1,06 articles par an. Il y a eu une forte augmentation du nombre d'articles publiés de 1998 (trois articles) à 1999 (seize articles), soit une augmentation de plus de 500% en un an. Le nombre de publications publiées au cours des années suivantes a augmenté de façon exponentielle, atteignant un pic en 2014 avec 151 articles publiés. Fait intéressant, une forte baisse peut être observée en 2015 et lors de cette recherche (août 2016),

le nombre d'articles publiés sur l'interaction plantes-médicaments était presque trois fois inférieur par rapport à 2014. (Mazzari and Prieto 2014)

2.3. Qualité de la plante médicinale :

Afin d'assurer la meilleure qualité des plantes médicinales, il est important de garantir que les plantes et leurs dérivés répondent à des normes de qualité élevées. Il est nécessaire de les soumettre à des procédures de contrôle définies et de déterminer avec précision leurs caractéristiques physico-chimiques. De plus, leur conservation doit être réalisée de manière satisfaisante (Lebon, 2020). Trois aspects doivent être vérifiés : les facteurs intrinsèques liés à la plante elle-même, les facteurs environnementaux auxquels elle est exposée et les risques potentiels de toxicité.

3. Substances actives des plantes :

Les substances actives désignent les molécules présentes dans les plantes médicinales ou dans les préparations à base de plantes médicinales, utilisées dans la fabrication de médicaments (Pereira et al., 2008). Ces molécules, qui présentent un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour les humains ou les animaux, proviennent de plantes fraîches ou séchées. Les parties utilisées peuvent être les racines, les écorces, les feuilles, les fleurs, les fruits ou encore les graines (Salehi et al., 2018).

Les plantes contiennent des métabolites secondaires, qui peuvent être considérés comme des substances indirectement essentielles à leur survie. Contrairement aux métabolites primaires qui jouent un rôle important dans le développement et la croissance des plantes, le métabolite secondaire participe à l'adaptation des plantes à leur environnement. Il le protège des rayons du soleil, d'oxydation et agit comme des signaux d'échange avec leur environnement, par exemple pour se protéger contre d'autres espèces ou attirer d'insecte pollinisateur (Heinrich, 2012).

Au cours des 30 dernières années, de plusieurs familles de métabolites secondaires ont fait l'objet de recherches intensives, et quelque processus de synthèse est maintenant bien décrit. C'est le cas par exemple des flavonoïdes (Tanaka, Sasaki et Ohmiya, 2008), les dérivés des acides caféique (Weng et Chapple, 2010), les coumarines (Karamat et al., 2012) et des furocoumarines (Ren et al., 2003), des terpènes et des stérols (Lee, Liu et Wu, 2012), ainsi que de certains alcaloïdes (Jirschitzka et al., 2012). Cependant, étant donné que les plantes produisent des milliers de composé secondaire, de nombreuses voie de synthèse reste encore à

découvrir aujourd'hui. L'organisation de la synthèse de métabolite secondaire est illustrée par exemple des furocoumarines, des molécules de défense bien connues des familles d'Apiacées (céleri, persil, panais, etc.) (Jean, 2009).

3.1. Un composé phénolique :

Les composés phénoliques sont définis par la présence d'un noyau benzénique lié directement à au moins un groupe hydroxyle, qu'il soit libre ou impliqué dans des autres fonctions chimique telle qu'un éther, un ester ou un hétéroside. Cependant, une définition purement chimique ne suffit pas à caractériser les composés phénoliques présents dans les végétaux, car cela inclurait d'autres groupes de métabolites secondaires tels que les alcaloïdes et les terpènes. Il est donc nécessaire d'ajouter un critère biosynthétique. Les composés phénoliques des végétaux proviennent principalement de deux grandes voies d'aromagenèse : la voie via le shikimate (l'acide shikimique) et l'autre voie qui débute à partir de l'acétate. Ainsi, un composé phénolique peut être défini comme un dérivé nonazoté dont les cycles aromatiques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique et/ou d'un polyacétate (Nahar and Sarker, 2019). De nombreux composés phénoliques possèdent des propriétés médicinales et ont été utilisés depuis longtemps en tant que médicaments (Jean, 2009).

Les termes "polyphénols" sont couramment utilisés dans le langage courant ainsi que dans des plusieurs articles scientifiques et de vulgarisation pour désigner des ensembles des composés phénoliques présents dans les végétaux. Cependant, il doit être réservé à une molécule qui possède quelques fonctions phénoliques, ce qui exclut les monophénols, bien qu'ils soient abondants et importants chez les végétaux. Ainsi, la désignation générale "composés phénoliques" englobe à la fois les monophénols, les diphénols et le polyphénol, qui contiennent respectivement une, deux ou plusieurs fonctions phénoliques, provenant de la voie biogénétique de l'acide shikimique et/ou de la voie des polyacétates (Macheix, Fleuriet et Jay-Allemand, 2005). Ces composés sont probablement les substances naturelles les plus répandues dans la nature et font donc partie intégrante de l'alimentation animale.

3.1.1. Classification de composé phénolique :

Le composé phénolique est un groupe très vaste et diversifié de produits chimiques. Il est à noter qu'il se trouve des certains nombre de façons pour classer un composé phénolique. Swain et Bate-Smith ont utilisé une classification où ils ont regroupé les phénols dans les

catégories "communes" et "moins fréquentes". Mais Ribéreau-Gayon récemment a regroupé le phénol en trois familles comme suit :

- 1) Phénols largement distribué
- 2) Phénols qui sont moins largement distribués
- 3) Constituants phénoliques présents à l'état de polymères.

Tandis que Harborne a utilisé une classification en fonction des nombres d'atomes de carbone dans une molécule (Jeffrey B. Harborne, Marby, and Marby 2013), comme l'indique le tableau II-1

Tableau II-1 : Classification de composé phénolique

Structures	Classe
C ₆	Phénol simple.
C ₆ -C ₁	Acide phénolique et composé dérivé.
C ₆ -C ₂	Acétophénone et acides phénylacétiques
C ₆ -C ₃	Acide cinnamique, coumarine, isocoumarine, chromone
C ₁₅	Flavanol, flavanone, flavonol, flavonone anthocyanine et anthocyanidine
C ₃₀	Biflavonyle
C ₆ - C ₁ - C ₆ , C ₆ - C ₂ - C ₆	Benzophénone, xanthone et stilbènes
C ₆ , C ₁₀ , C ₁₄	Quinone
C ₁₈	Bétacyanine
Lignanes, neolignanes	Dimère ou oligomère
Lignine	Polymère
Tanins	Condensés et hydrolysables

3.1.2. L'acides phénolique :

Le terme "acide-phénol" est utilisé pour désigner les composés organiques qui présentent à la fois une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique (Jean, 2009).

3.1.2.1. Structure des acides phénoliques :

Il existe deux principale classe d'acide phénoliques : le dérivé de l'acide benzoïque (Figure 02) et le dérivé de l'acide cinnamique (Figure 03). La présence d'acides hydroxybenzoïque sont

généralement très faible dans les végétaux comestibles, tandis que le dérivé d'acide hydroxycinnamique est couramment présent dans l'alimentation humaine (Belaiche, 1979).

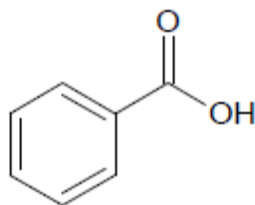


Figure II-02 : l'acide *benzoïque*.

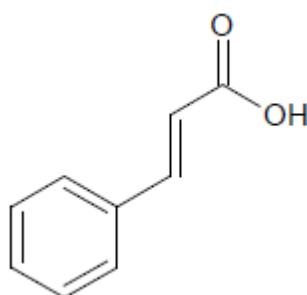


Figure II-03 : l'acide *cinnamique*.

3.1.2.2. Extraction :

Lors de l'extraction, il est préférable d'utiliser un alcool ou l'acétate d'éthyle ainsi qu'utiliser un matériel frais, afin d'éviter une estérification partielle et les substances lipophiles. Il est recommandé de passer à une extraction liquide-liquide avec des solvants de polarités croissantes permettant de séparer les formes libres, les esters puis les hétérosides

3.1.3. Un flavonoïde :

Le flavonoïde est une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Ils agissent comme des pigments présents dans les fleurs, les fruits et parfois les feuilles, contribuant à leur coloration. Les flavonoïdes sont connus pour leurs propriétés diverses, telles que des effets antitumoraux, anticarcinogènes, anti-inflammatoires, hypotenseurs et antioxydants (Silva et al. 2005). De plus, ils sont capables de moduler l'activité de plusieurs enzymes et récepteurs cellulaires. Le terme "flavonoïde" regroupe une vaste gamme de composés polyphénoliques d'origine naturelle.

Tous les flavonoïdes partagent une même origine biosynthétique et possèdent une structure de base en C₁₅, caractérisée par une séquence Ar-C₃-Ar. Ce groupe de composés est également défini par l'élément structural fondamental de l'enchaînement 2-phénylchromane (Fig. 04) (Xie et al., 2009).

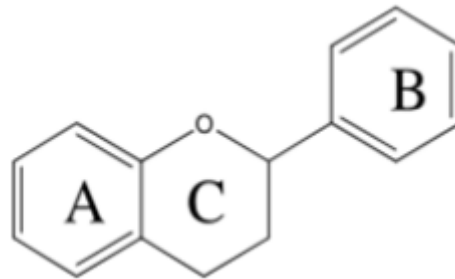


Figure II-04 : Structure générale des flavonoïdes.

3.1.3.1. Classification des flavonoïdes :

Les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et partagent donc un élément structural fondamental, l'enchaînement 2-phénylchromane (Jean, 2009). Il existe près de 6500 flavonoïdes répartis en 12 classes différentes (Stöckigt et al., 2002), et leur nombre continue d'augmenter (De Rijke et al., 2006).

Les flavonoïdes sont caractérisés par différents types de noyaux, tels que le flavone, le flavonol, le flavanone, le flavanonol, le flavane, le flavan-3-ol, le flavylum, le chalcone, le aurone, le isoflavone, le isoflavonol, le isoflavane, le ptérocarpans, le coumaronochromone, le 3-arylcoumarine, le coumestane, le roténoïde, etc.

De Rijke et al. (2006) ont classé les flavonoïdes en 6 familles, comprenant les flavonols, les flavones, les flavanes, les isoflavones, les anthocyanines et les flavanols. À l'intérieur de ces six familles, deux types de structures ont été identifiés : les flavonoïdes stricto sensu, dont la structure présente le noyau aromatique B en position 3 sur la chaîne C₃, et les isoflavonoïdes, dont le noyau aromatique B est en position 2 sur la chaîne C₃.

Il est à noter que les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et partagent donc le même élément structural de base, l'enchaînement 2-phénylchromane (Jean, 2009). Près de 6500 flavonoïdes sont répertoriés et classés en 12 classes différentes (Stöckigt et al., 2002), et ce nombre continue d'augmenter (De Rijke et al., 2006). Les flavonoïdes se distinguent par divers types de noyaux tels que le flavone, le flavonol, le flavanone, le flavanonol, le flavane, le flavan-3-ol, le flavylum, le chalcone, le aurone, l'isoflavone, l'isoflavonol, l'isoflavane, le ptérocarpane, le coumaronochromone, le 3-arylcoumarine, le coumestane et le roténoïde, entre autres. Une classification proposée par De Rijke et ses collègues (2006) divise le flavonoïde en 6 familles, incluant le flavonol, le flavone, le flavane, l'isoflavone, l'anthocyanine et le flavanol. Au sein de ces six familles, deux types de structures sont distingués : le flavonoïde stricto sensu, dont la structure présente le noyau aromatique B en position 3 sur la chaîne C₃, et l'isoflavonoïde, dont le noyau aromatique B est en position 2 sur la chaîne C₃.

3.1.3.2. Extraction :

En général, les solvants moins polaires sont particulièrement utiles pour l'extraction des aglycones flavonoïdes, tandis que les solvants plus polaires sont utilisés si l'on cherche des glycosides ou des anthocyanines flavonoïdes. Les aglycones moins polaires, comme les isoflavones, les flavanones et les dihydroflavonols, ou les flavones et les flavonols hautement méthylés, sont généralement extraits avec des solvants tels que le chloroforme, l'éther ou l'acétate d'éthyle.

Les glycosides de flavonoïdes et les aglycones plus polaires tels que les flavones hydroxylées, les flavonols, les biflavonyles, les auronones et les chalcones sont généralement isolés à partir du matériel végétal par extraction avec de l'acétone, un alcool ou de l'eau ou une combinaison de ceux-ci (Jeffrey B. Harborne, Marby, and Marby 2013). Le solvant le plus utile pour l'extraction de ce groupe de composés est un mélange 7 :3 ou 8 :2 de méthanol et d'eau (Jean 2009).

3.1.3.3. Séparation :

Une séparation préliminaire est effectuée par l'extraction séquentielle de solvant avec un certain nombre de solvants de polarité variable, permettant la séparation des glycosides des aglycones et à la séparation des aglycones polaires et non polaires. La chromatographie en

colonne reste la technique la plus utile pour l'isolement de grandes quantités de flavonoïdes à partir d'extraits de plantes brutes. Les adsorbants de choix ont généralement été du gel de silice, de la cellulose et du polyamide (Jeffrey B. Harborne, Marby, and Marby 2013).

3.1.4. Les coumarines

3.1.4.1. Définition :

Les coumarines, également connues sous le nom de benzopyran-2-ones, constituent une classe importante de composés naturels largement utilisés dans divers domaines tels que la parfumerie, la cosmétique, l'agrochimie et l'industrie pharmaceutique. Les coumarines ont suscité un grand intérêt en raison de leurs propriétés variées telles que cardiovasculaires, anti-âge, antibactériennes et photosensibles, ce qui a conduit à la synthèse de nombreux dérivés de coumarine utiles.

Plus de 1300 coumarines ont été identifiées en tant que métabolites secondaires présents dans les plantes, les bactéries et les champignons (Iranshahi et al., 2009). Les coumarines ont été initialement découvertes dans la fève tonka (*Dipteryx odorata* sauvage) et se trouvent dans environ 150 espèces différentes réparties dans près de 30 familles végétales. Les familles végétales les plus riches en coumarines comprennent les Légumineuses, les Rutacées, les Apiacées et les Thyméléacées. Les coumarines sont présentes dans toutes les parties des plantes, y compris les fruits (Guignard, 1974). Leur nom dérive du terme vernaculaire "coumarou", utilisé pour désigner la fève tonka, à partir de laquelle la coumarine (Figure 5) a été isolée pour la première fois en 1820 (Murray, 1997). La coumarine est une substance naturelle aromatique utilisée en parfumerie, avec un parfum rappelant celui de la vanilline et du foin fraîchement coupé.

En résumé, les coumarines, également connues sous le nom de benzopyran-2-ones, sont une classe de composés naturels largement utilisés dans divers domaines tels que la parfumerie, la cosmétique, l'agrochimie et l'industrie pharmaceutique. Elles présentent une grande variété de propriétés et ont été identifiées dans plus de 1300 plantes, bactéries et champignons. Les coumarines tirent leur nom de la fève tonka et sont présentes dans de nombreuses espèces végétales, en particulier dans les familles des Légumineuses, des Rutacées, des Apiacées et des Thyméléacées. Ces composés naturels possèdent une odeur agréable rappelant la vanilline et le foin fraîchement coupé, ce qui les rend précieux dans l'industrie de la parfumerie.

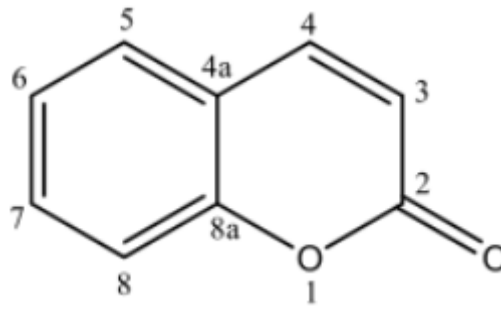


Figure II-5 : Squelette de base d'un coumarine.

Les coumarines ont des effets variés sur le développement des plantes, qui dépendent à la fois de leur concentration et de l'espèce végétale considérée (Estévez-Braun and González, 1997). À l'intérieur de la cellule, les coumarines se trouvent principalement sous forme glycosylée. Cette glycosylation peut servir de mécanisme de stockage, permettant d'éviter les effets toxiques des coumarines sur la cellule et la croissance des plantes (Hoffmann, 2003).

Le rôle des coumarines dans les plantes reste encore peu clair, bien que leur répartition semble être liée à leur capacité de protection contre les maladies et les infections (Feuer, 1974). On a également suggéré que les coumarines pourraient agir en tant que régulateurs de la croissance des plantes (Page, Madrinan, and Towers, 1994).

3.1.4.2. Classification :

La coumarine est le précurseur d'une famille de composés qui se forment par substitution sur un cycle aromatique (Richter, 1993). La plupart des coumarines ont une substitution en position C-7 avec un groupe hydroxyle. Les coumarines naturelles sont généralement regroupées en six catégories en fonction de leur structure chimique.

G. Coumarines simples

Les coumarines les plus couramment présentes dans le règne végétal sont caractérisées par des substitutions en position 6 et 7 avec des groupes hydroxyle (OH) ou méthoxy (OCH₃). Quelques exemples de ces composés sont répertoriés dans le Tableau II.2.

En résumé, la coumarine sert de base à une famille de composés qui se forment par substitution sur un cycle aromatique. La plupart des coumarines ont une substitution en position C-7 avec un groupe hydroxyle. Les coumarines naturelles sont classées en six catégories en fonction de leur

structure chimique, et les coumarines simples, caractérisées par des substitutions en position 6 et 7 avec des groupes hydroxyle ou méthoxy, sont les plus répandues dans le règne végétal.

Tableau II.2 : Quelques coumarines simples.

Composés	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Coumarines	H	H	H	H	H
Herniarines	H	H	H	OCH ₃	H
4-Méthoxy coumarines	H	OCH ₃	H	H	H
Ombelliférones	H	H	H	OGH	H
4-Hydroxy coumarines	H	OH	H	H	H
3-Hydroxy coumarines	OH	H	H	H	H
Esculétols	H	H	OH	OH	H
Scopolétols	H	H	OCH ₃	OH	H
Shikimines	H	H	H	O-Glu	H

H. Coumarines prénylées :

Ces coumarines contiennent des groupes phényles, soit seuls, soit en combinaison avec d'autres groupes. Parmi elles, on trouve la rutacultine, l'osthol et la subérosine (Figure II-6).

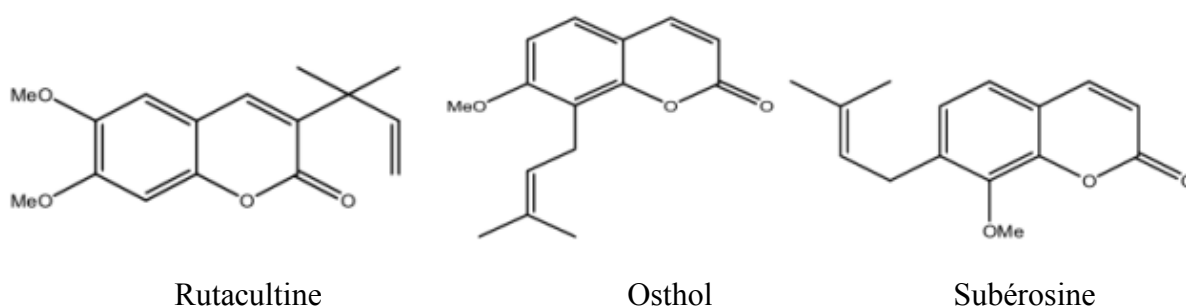


Figure II. 6 : Structures de quelques coumarines prénylées.

I. Lesfurocoumarines

Lesfurocoumarines sont des composés qui peuvent présenter des structures linéaires ou angulaires, avec des substituants sur le noyau benzénique ou le noyau pyrone. Parfois appelées furanocoumarines, elles sont produites par diverses plantes. La structure chimique des furanocoumarines se caractérise par la fusion d'un cycle furane avec la coumarine. Cette fusion peut se produire soit en prolongement de la coumarine (forme linéaire), comme c'est le cas pour le psoralène et l'impératorine, soit sur le côté (forme angulaire), comme l'angélicine et la pimpinelline. De plus, le cycle furanique peut subir une oxydation pour donner des dihydrofuranocoumarines angulaires, telles que la colombianétine (Figure II.7).

En somme, les furocoumarines sont des composés présents dans différentes plantes, avec des structures linéaires ou angulaires. Elles sont caractérisées par la fusion d'un cycle furane avec la coumarine. Certaines furocoumarines prolongent la coumarine, tandis que d'autres la fusionnent sur le côté. De plus, des oxydations peuvent conduire à des dihydrofuranocoumarines angulaires.

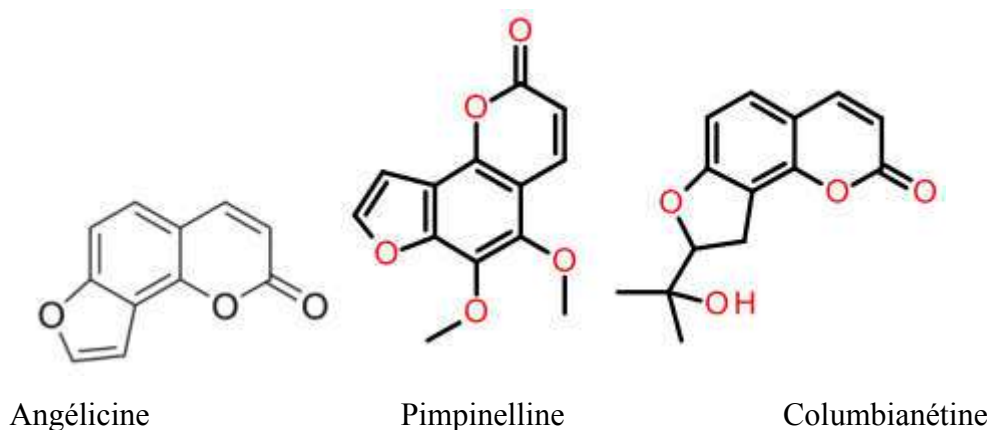


Figure II.7 : Structures de quelques furocoumarines linéaires et angulaires.

Les plantes produisent souvent des furanocoumarines comme mécanisme de défense contre différents prédateurs, ce qui les rend toxiques. En plus de leur aspect toxique, les furanocoumarines présentent d'autres effets biologiques (Hall et al. 1977).

La plupart des furanocoumarines sont nommées d'après les plantes dans lesquelles elles ont été initialement décrites. Par exemple, le bergaptène est présent dans *Citrus bergamia*, la rutarétine ou la rutarine se trouve dans *Rutagraveolens*, et la xanthotoxine tire son nom de sa couleur et de son activité biologique. Dans certains cas, l'isomère linéaire ou angulaire d'une molécule est désigné par le préfixe "iso-", par exemple l'isopimpinelline.

J. Les Pyranocoumarines :

Les pyranocoumarines se présentent sous deux formes : linéaire ou angulaire, avec des substituants présents sur le cycle. Parmi ces composés, on trouve la xanthylétine, la séséline, la mesuangine et le calophyllolide (Figure II.8).

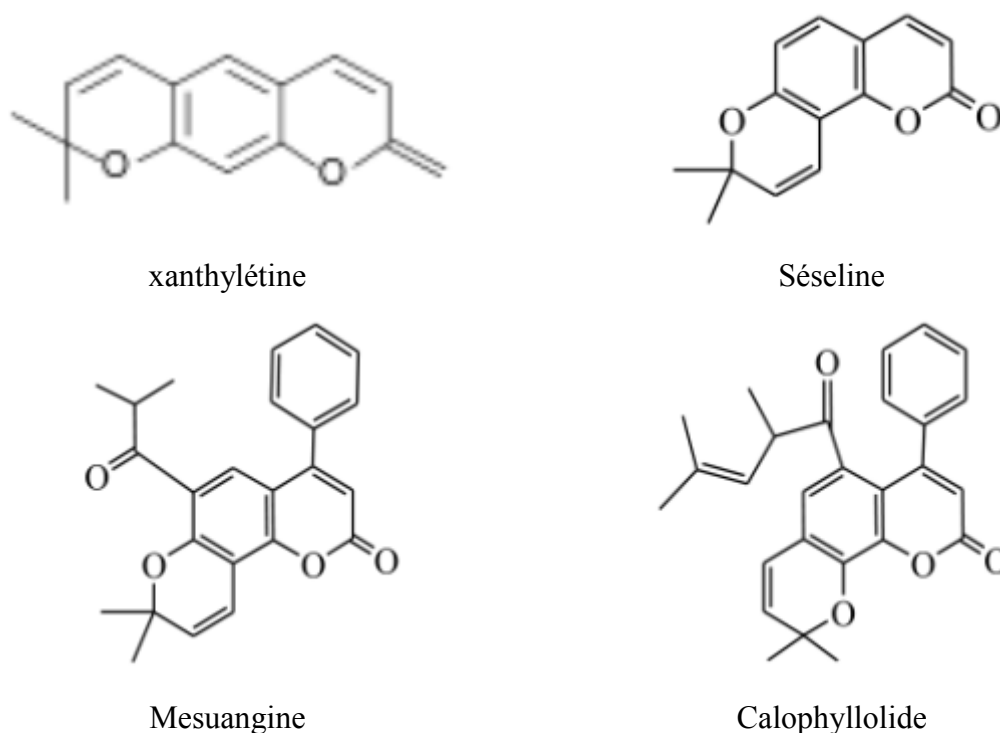


Figure II. 8 : Quelques exemples de pyranocoumarines.

K. Dicoumarines (coumarines dimériques) :

Les dicoumarines sont des composés résultant de la liaison de deux unités de coumarine simples, tels que la daphnorétine et l'edgeworthine (Figure II.9).

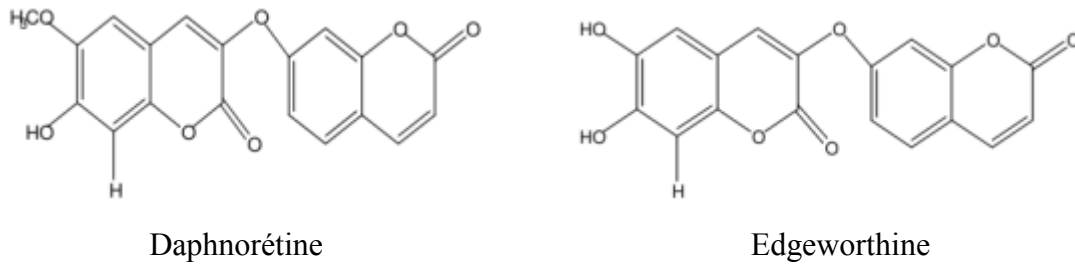


Figure II. 9 : Exemple de dicoumarines.

L. Tricoumarines (coumarines°trimériques) :

Les tricoumarines sont des composés formés par l'union de trois entités coumariques, comme la triumbéllatine (Figure II.10).

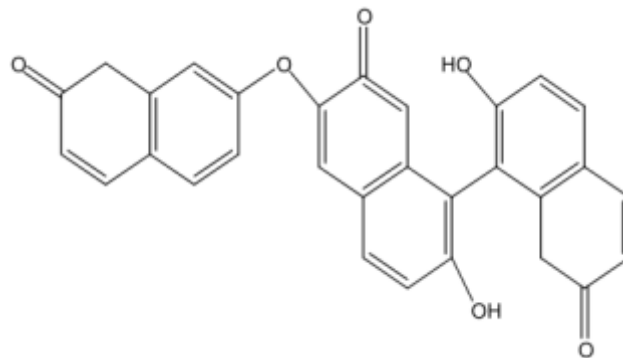


Figure II.10:Triumbéllatine.

3.1.4.3. Application des coumarines dans le traitement du cancer :

Les coumarines, en tant que composés naturels, jouent un rôle significatif dans le traitement du cancer. Leur utilisation ne se limite pas seulement au traitement direct du cancer, mais elles peuvent également aider à atténuer les effets secondaires de la radiothérapie. Une récente étude a examiné l'efficacité de l'association de coumarine et de troxérutine pour protéger les glandes salivaires et la muqueuse chez les patients recevant une radiothérapie de la tête et du cou. Les résultats suggèrent que cette combinaison a un effet bénéfique dans le traitement de la sialadénite (inflammation des glandes salivaires) et de la mucite (inflammation de la muqueuse) (Grötz et al., 2001). Par ailleurs, les 7-hydroxycoumarines suscitent également un intérêt en tant qu'agents anticancéreux. Des rapports ont indiqué que ces agents ont conduit à des réponses objectives chez certains patients atteints de tumeurs malignes avancées.

3.1.5. Les lignanes :

Le terme "lignane" a été introduit en 1936 par Haworth pour désigner un groupe de dimères de phénylpropanoïdes. Les lignanes font généralement référence à des composés dont la structure est formée par la liaison des carbones β des chaînes latérales de deux unités dérivées du 1-phénylpropane (liaison 8-8'). On les décrit également comme des dimères d'alcools ou d'acides cinnamiques. Les lignanes sont largement répandus dans le règne végétal, et on a isolé plusieurs centaines de composés dans environ soixante-dix familles de plantes. Ils se trouvent principalement dans les tiges ligneuses et les graines, où ils jouent un rôle dissuasif contre les insectes.

3.1.5.1. Structures chimiques et classification :

Chez les lignanes, il est habituel de distinguer six groupes structuraux fondamentaux.

A. Lignanesdibenzylbutanes :

Ce sont les plus simples (liaison 8-8'). Quelques exemples sont reportés dans la Figure II.11

Nom	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
Entérodiol	H	H	H	H	H	H
Sécoisolaricirésinol	Me	OH	Me	OH	H	H
9,9'-O- β -D-diglucosyl sécoisolaricirésinol	Me	OH	Me	OH	Glu	Glu
4-O- β -D-glucosyl sécoisolaricirésinol	Me	Glu	Me	OH	H	H

Figure II. 11 : Quelques exemples de lignanesdibenzylbutanes.

B. Lignanesmonofuraniques :

Les lignanes dibenzylbutanes peuvent engendrer, par cyclisation, trois types de lignanes monofuraniques. Dans la Figure II. 12, 12 exemples de lignanes monofuraniques par la cyclisation 9-O-9'.

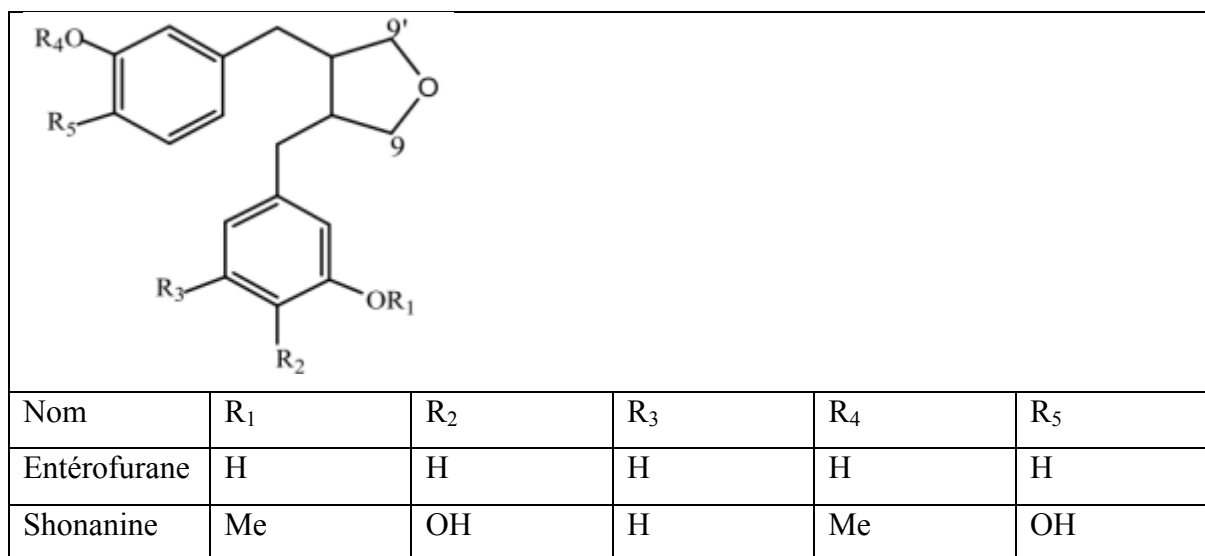
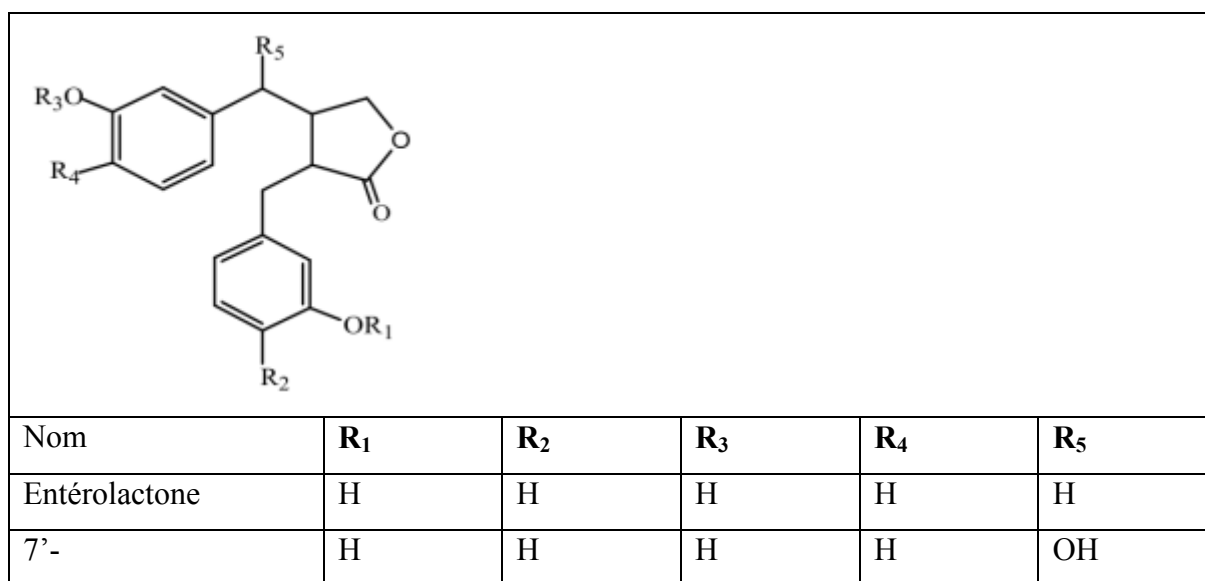


Figure II.12 : Exemples de lignanes monofuraniques par la cyclisation 9-O-9'.

C. Lignanesbutyrolactones

Quelques exemples de ce type sont reportés dans la Figure II. 13

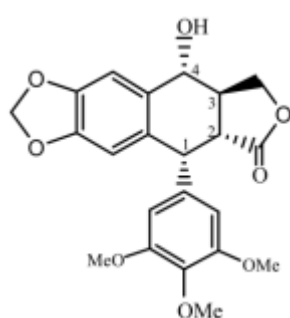


Hydroxyentérolactone (36)					
Matairesinol (37)	Me	OH	Me	OH	H

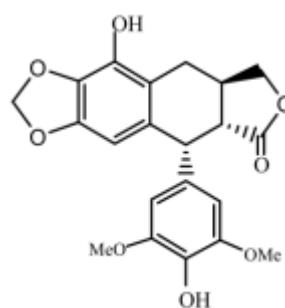
Figure II.13 : Exemples de lignanesbutyrolactoniques.

D. Lignanesaryltétralines :

Lorsque deux acides phénoliques se condensent dans ce type de lignanes, cela entraîne la formation d'un cycle à six chaînons en plus du cycle butyrolactone (voir Figure II.14).



Podophyllotoxine

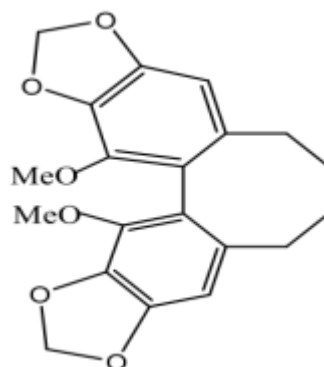


α -Peltatine

Figure II.14: Exemples de lignanesaryltétralines.

E. Lignanesdibenzocyclooctanes :

Les lignanes dibenzocyclooctanes sont des composés qui contiennent un cyclooctane relié à deux noyaux aromatiques, comme c'est le cas avec le wuweizicu (Figure II.15).



Wuweizicu.

Figure II. 15 : Exemples de lignanesdibenzocyclooctaniques.

F. Lignanesfuranofuraniques :

La double cyclisation 7-O-7' et 9-O-9' conduit aux lignanesfuranofuraniques(figureII-16)

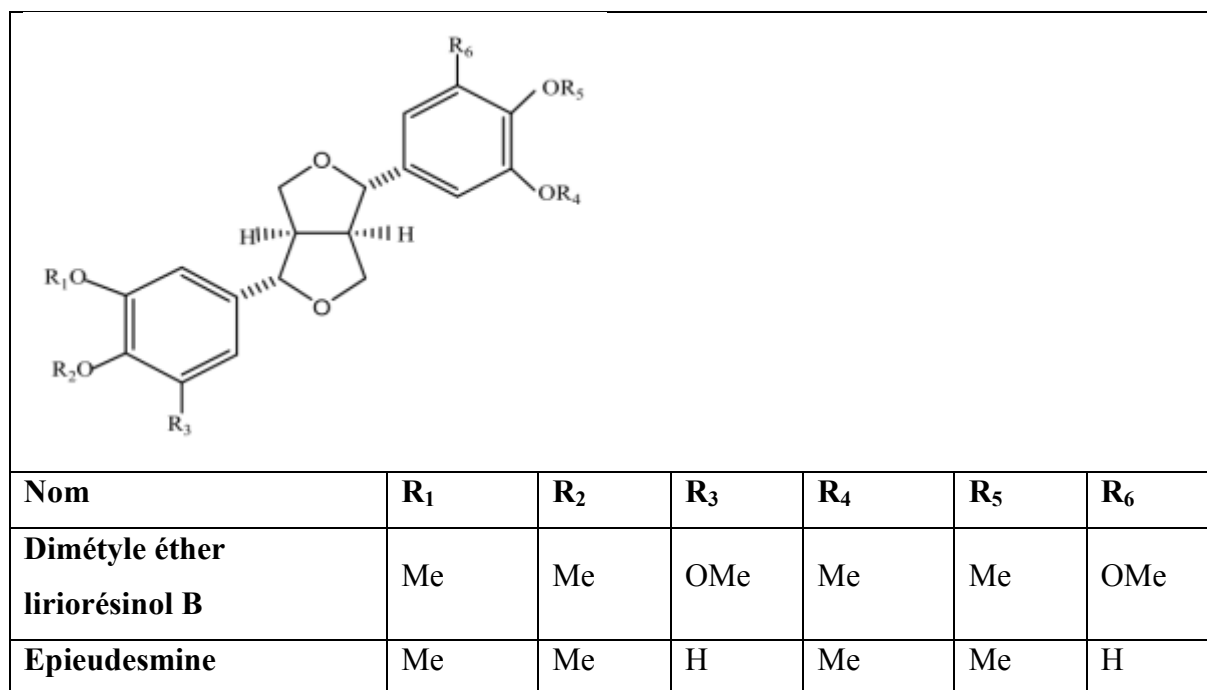


Figure II.16 : Exemples de lignanesfuranofuraniques.

3.1.5.2. Intérêt biologique :

Les lignanes naturels possèdent une activité optique, bien que certains composés méso existent également dans la nature. Leurs propriétés physiologiques ou pharmacologiques importantes sont généralement liées à une configuration absolue spécifique. Par exemple, la podophyllotoxine, un agent antitumoral, est un lignane possédant une configuration absolue spécifique (Nahar et Sarker, 2019).

Dans le règne végétal, les lignanes jouent un rôle essentiel dans la défense des plantes en raison de leurs propriétés antibactériennes, antifongiques et antinutritives, qui ont été observées pour de nombreuses molécules de ce groupe (Jean, 2009).

Les lignanes ont également un rôle important dans le traitement de diverses maladies. Les plantes riches en lignanes sont utilisées pour traiter des affections telles que le cancer (Pelucchi et al., 2004), l'arthrite, les ulcères et les douleurs (Yau, 2001). Ces composés présentent une large gamme d'activités biologiques, notamment des activités antitumorales, anti-œstrogéniques, bactéricides, antifongiques et anti-inflammatoires (Raffaelli et al., 2002), ainsi qu'une activité antimicrobienne (Saleem et al., 2005), cytotoxique (Tandon et Rastogi, 1976) et antivirale (Vlietinck et al., 1998).

Des recherches scientifiques ont également démontré que les lignanes étaient transformés par les bactéries intestinales en composés qui protègent contre les maladies hormonales. De nombreux composés de cette famille sont exploités à des fins thérapeutiques. Par exemple, la podophyllotoxine est utilisée dans le traitement des condylomes (Jean, 2009).

3.2. Terpénoïdes :

Les terpénoïdes, également connus sous le nom d'isoprénoïdes, constituent l'une des classes les plus diverses de métabolites présents dans la nature. Selon le Dictionnaire des produits naturels (Buckingham, 1997) et d'autres références, il en existe plus de 30 000, principalement d'origine végétale (Kato et Pezzuto, sans date). Les terpénoïdes se trouvent dans toutes les parties des plantes supérieures (Nahar et Sarker, 2019). Ils sont généralement liposolubles et se situent dans le cytoplasme des cellules végétales. Les huiles essentielles sont produites soit dans des cellules glandulaires spéciales à la surface des feuilles, soit dans les feuilles et les pétales dans le cas des caroténoïdes (Kato et Pezzuto, sans date). Les terpénoïdes des plantes ont été attribués à de nombreuses fonctions différentes, telles que les arômes et les parfums, les antibiotiques, les hormones végétales et animales, les lipides membranaires, les attracteurs d'insectes, ainsi que les médiateurs des processus essentiels de transport d'électrons impliqués dans les étapes génératrices d'énergie de la respiration et de la photosynthèse (Crozier, Clifford et Ashihara, 2008).

3.2.1. Extraction :

Les terpénoïdes sont normalement extraits de tissu végétal avec de la forme légère de pétrole, d'éther ou de chloroforme et peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice ou alumine en utilisant les mêmes solvants. Ensuite, il est souvent difficile de les détecter à microéchelle, car tous (à l'exception des caroténoïdes) sont incolores et il n'y a pas de réactif chromogène universel sensible pour eux. On doit souvent utiliser une détection relativement

non spécifique sur des plaques de CCM avec du H₂SO₄ concentré et chauffage (Kato and Pezzuto, n.d.).

3.2.2. Classification :

Les terpénoïdes sont tous basés sur la molécule d'isoprène CH₂=C (CH₃)-CH=CH₂ et leurs squelettes de carbone sont construits à partir de l'union de deux ou plusieurs de ces unités C₅. Ils sont ensuite classés selon qu'ils contiennent deux (C₁₀), trois (C₁₅) quatre (C₂₀), six (C₃₀) ou huit (C₄₀) de telles unités. Ils varient de composants des huiles essentielles, le mono et les sesquiterpènes volatils (C₁₀ et C₁₅), à travers les diterpènes moins volatils (C₂₀) aux triterpénoïdes non-volatils et aux stérols (C₃₀) et aux pigments caroténoïdes (C₄₀) (Kato and Pezzuto, n.d.). Le tableau II-2 comporte les différentes classes de terpènes.

Tableau II-2 : Classification des terpénoïdes.

Nombre de carbone	Nom
10	Monoterpène
15	Sesquiterpène
20	Diterpène
30	Triterpène
40	Tetraterpène

3.2.3. Triterpènes

Les triterpénoïdes englobent un groupe important et diversifié dont plus de 4 000 composés construits sur plus de 40 squelettes différents connus à la fin du XX siècle (Jean 2009). Ils sont des composés contenant 30 atomes de carbone dérivés du squalène (Nahar and Sarker 2019). Ils ont des structures cycliques relativement complexes. La plupart étant des alcools, des carbonyles ou des acides carboxyliques. Ils sont incolores, cristallins, souvent à haut point de fusion, substances optiquement actives, généralement difficiles à caractériser en raison de leur manque de réactivité chimique. Un test largement utilisé est la réaction de Liebermann - Burchard (anhydride acétique concentré H₂SO₄), qui produit une couleur bleu-vert avec la plupart des triterpènes et des stérols (J. B. Harborne 1984).

3.2.3.1. Principaux types de structures :

Alors que le squalène, le parent de tous les triterpénoïdes, est un composé acyclique linéaire, la majorité des triterpénoïdes existent sous des formes cycliques, les triterpènes penta et tétracycliques étant les principaux types. Au sein de ces triterpénoïdes cycliques, des variations structurelles distinctes conduisent à plusieurs classes structurelles de triterpénoïdes (Nahar and Sarker 2019). Les triterpénoïdes peuvent être divisés en au moins quatre groupes de composés : vrais triterpènes, les stéroïdes, les saponines et les glycosides cardiaques. Les deux derniers groupes sont essentiellement des triterpènes ou des stéroïdes qui sont produits principalement sous forme de glycosides. De nombreux triterpènes sont connus dans les plantes et de nouveau sont régulièrement découverts et caractérisés. Jusqu'à présent, seuls quelques-uns sont connus pour être largement répartis. Ceci est vrai pour les triterpènes pentacycliques α - et β -amyrine et les acides dérivés, les acides ursoliques et oléanoliques (J. B. Harborne 1984).

Les stéroïdes sont des triterpènes qui sont basés sur le cyclopentane perhydrophenanthrene. À la fois, les stéroïdes étaient principalement considérés comme des substances animales (comme les hormones sexuelles, les acides biliaires, etc.), mais ces dernières années un nombre croissant de tels composés ont été détectés dans les tissus végétaux. En effet, trois phytostéroïdes sont vraisemblablement omniprésents dans les plantes supérieures : sitostérol, stigmastérol et campestérol (figure II-17). Ces stéroïdes communs sont libres ou sous forme de glucosides simples (J. B. Harborne 1984).

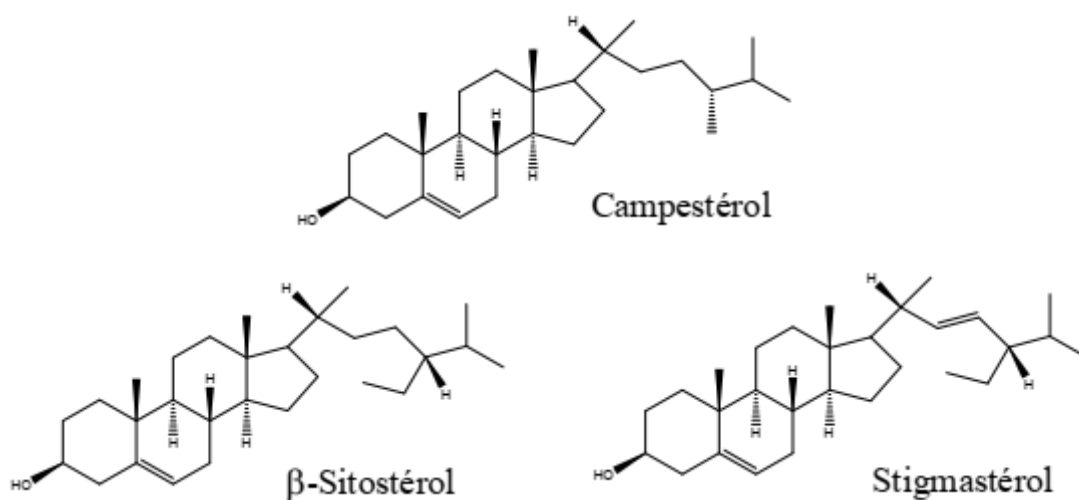


Figure II-17 : Structure des phytostérols les plus répandus.

Les saponines sont des glycosides à la fois des triterpènes et des stérols, ils ont été détectés chez plus de soixante-dix familles de plantes. Ils sont des agents tensioactifs avec des propriétés semblables à des savons et peuvent être détectés par leur capacité à provoquer des cellules sanguines moussantes et hémolyses. Les schémas glycosidiques des saponines sont souvent complexes ; beaucoup ont jusqu'à cinq unités de sucre attachées et l'acide glucuronique est un composant commun (J. B. Harborne 1984).

Les glycosides cardiaques ou les cardénolides, il existe de nombreuses substances connues, avec des mélanges complexes étant produits ensemble dans la même plante. La plupart des glycosides cardiaques sont toxiques et beaucoup ont une activité pharmacologique, en particulier comme leur nom l'indique sur le cœur. Des sources riches sont des membres des Scrophulariaceae, Digitalis, Apocynaceae, Nerium, Moraceae et Asclepiadaceae, Asclepias (J. B. Harborne 1984).

3.2.3.2. Intérêt des triterpénoïdes :

Les triterpénoïdes présentent un intérêt thérapeutique et une utilisation industrielle qui en font un groupe de métabolites secondaires extrêmement importants. Les hétérosides cardiotoniques, par exemple, sont particulièrement intéressants car aucun produit synthétique n'a encore pu les remplacer complètement. Les sapogénines spirostaniques dérivées du sitostérol ou du stigmastérol sont des matières premières facilement valorisables grâce à des procédés biotechnologiques. Elles restent indispensables pour répondre aux besoins de l'industrie pharmaceutique en termes de médicaments stéroïdiens tels que les contraceptifs, les anabolisants et les anti-inflammatoires. Les phytostérols, quant à eux, sont utilisés dans la préparation de margarines et d'autres produits alimentaires visant à réduire le taux de cholestérol. De plus, l'industrie agroalimentaire utilise la réglisse, un édulcorant peu calorique. Les triterpénoïdes présentent également un large éventail de possibilités thérapeutiques dans différents domaines, tels que les agents cytostatiques, antiviraux, insecticides, anti-inflammatoires, molluscicides et analgésiques (Nahar et Sarker, 2019).

[Tapez un texte]

***CH III Préparation
biocatalytique des
alcools asymétriques***

1. La chiralité et le vivant :

Le concept de chiralité a été établi il y a 150 ans par Pasteur (Collet et al. 2021) sur des structures moléculaires identiques au niveau des enchaînements atomiques, mais non superposables. La condition nécessaire et suffisante pour avoir une chiralité est l'absence de symétrie de réflexion dans un miroir. Cette propriété de dissymétrie est à présent bien connue et étudiée dans de nombreux domaines de recherche tels l'astrophysique la physique nucléaire (Janoschek 2012), la chimie et la biologie (Saber, Ashrafi, and Rabbani 2019). L'asymétrie est une caractéristique fondamentale de la vie. En effet, les substances chimiques chirales indispensables aux processus vitaux sont produites et utilisées par les organismes vivants sous une seule forme énantiomorphe. Ainsi, l'action des messagers endogènes (protéines, hormones, neurotransmetteurs ou agents immunomodulateurs) repose sur la complémentarité chimique (Bnouham et al. 2006) de ces molécules chirales avec un récepteur de structure asymétrique (protéine, acide nucléique, anticorps). Cette discrimination chirale par les récepteurs biologiques intervient également dans la reconnaissance de messagers exogènes tels que les principes actifs de médicaments. Ainsi, les molécules dédoublables douées de propriétés pharmaceutiques peuvent présenter pour chacun de leurs énantiomères des activités physiologiques quantitativement mais aussi qualitativement différentes. De fait, d'un point de vue biologique, les énantiomères sont reconnus comme des entités différentes en dépit de leur similitude et un stéréoisomère inactif ou provoquant des effets secondaires est alors considéré comme une impureté (Banks 1962). Un médicament ne sera donc pas indifféremment développé sous forme racémique ou dédoublée.

2. Biocatalyse

La biocatalyse est de plus en plus utilisée dans les voies de synthèse pour produire des molécules complexes à des intérêts industriels. L'utilisation de biocatalyseurs en synthèse organique est une méthode très importante pour réaliser des transformations chimiques (Kauers 2011). Les biocatalyseurs fonctionnent non seulement dans des conditions ambiantes de température, de valeur de pH et de pression dans des solutions aqueuses, une approche plus verte de la chimie mais, plus important encore, sont très chimio, régio-stéréosélectifs et donc d'un grand intérêt pour la synthèse chimique fine et aussi l'utilisation correcte de biocatalyseurs peuvent donner des résultats supérieurs aux catalyseurs chimiques (Foley 2019). Le rôle principal de la

biocatalyse est dans le secteur agrochimique, des arômes et pharmaceutique pour la préparation de composés énantiomériquement purs. Les composés à centre chiral sont généralement fabriqués sous forme d'un seul isomère, car les réglementations actuelles de l'administration des aliments et des médicaments exigent la preuve que l'isomère non thérapeutique n'est pas toxique. Beaucoup de ces molécules sont également structurellement complexes et contiennent plusieurs centres chiraux.

3. Biocatalyse asymétrique

Les enzymes diffèrent des catalyseurs homogènes à petites molécules en termes structurels et fonctionnels (Klein et al. 2005). La plupart des enzymes ont évolué pour catalyser une transformation spécifique dans un environnement aqueux dans des conditions physiologiques (par exemple pH d'environ 7,5 et 37 ° C) au sein d'une matrice complexe de molécules. Ces conditions de réaction particulières représentent une architecture biopolymère complexe composée d'unités d'acides aminés recyclables, qui est optimisée par l'évolution. Les conditions de réaction bénignes pour l'environnement et la haute sélectivité d'une enzyme sont des caractéristiques attrayantes et sont à l'origine de nombreuses recherches dans le domaine de la biocatalyse.

Les enzymes consistent en une poche de site actif spécifique au substrat pour lier l'état de transition d'une réaction avec une affinité élevée. La liaison sélective du substrat à l'enzyme permet une forte induction asymétrique avec une pureté optique proche de 100% dans la molécule de produit. Les métaux jouent souvent un rôle pivot dans la catalyse enzymatique asymétrique (Skander et al. 2004). Ils guident la fonction de différentes manières : par exemple. En stabilisant la structure protéique, en disposant le substrat dans une conformation réactive dans le site actif, en agissant comme un acide de Lewis pour augmenter l'électrophile d'un partenaire de réaction ou d'un autre acide aminé, en compensant les charges négatives dans les états de transition ou en donnant ou en acceptant des électrons provenant de substrats ou de cofacteurs. Cependant, les enzymes ne conviennent pas toujours pour catalyser des réactions d'intérêt car elles peuvent ne pas lier la molécule de substrat ou parce qu'elles se dénaturent dans un solvant organique et à des températures élevées (I. Hayashi and Ikura 2003).

4. Accès aux alcools :

La chimie organique connaît depuis quelques années, une avancée remarquable dans le domaine de la synthèse des molécules chirales optiquement pures telle que la synthèse asymétrique d'alcools chiraux. L'accès à des molécules énantiomériquement pures et plus particulièrement les alcools est une préoccupation majeure dans beaucoup de domaines : pharmacie, agrochimie, et aromes (Andrisano, Angeloni, and Marzocchi 1973). Les alcools chiraux fonctionnalisés et surtout les alcools secondaires comptent parmi les grands intermédiaires clés en synthèse de nombreuses molécules cibles, notamment pour l'industrie pharmaceutique. G. Yang et coll. ont pu accéder à un alcool secondaire énantiomériquement pure, précurseur des antidépresseurs : (fluoxétine) (la tomoxétine) (Yang et al. 2009) et par l'intermédiaire de la réduction enzymatique énantiosélective du 3-chloropropiophénone en présence de la *Saccharomyces cerevisiae*, (figure III.1).

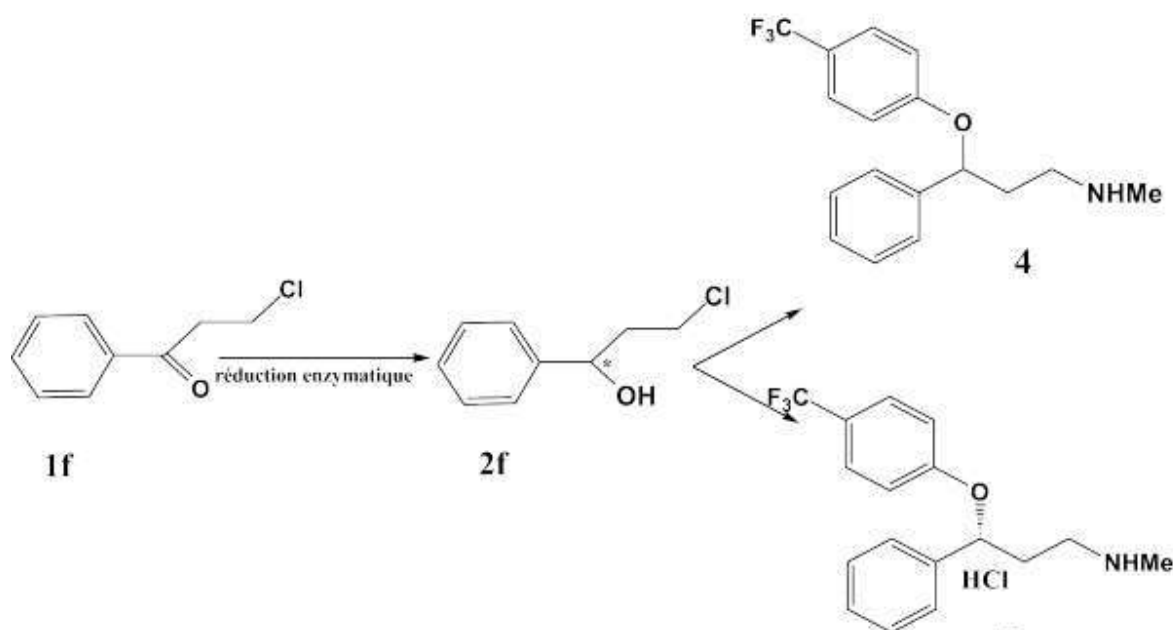


Figure III.1 : Synthèse de fluoxétine et tomoxétine.

4.1. Synthèse d'alcools chiraux :

La méthode préférée pour obtenir un composé chirale pur est les synthèses directes de l'énantiomères, également connue sous le nom de synthèse asymétrique. Cette approche évite de passer par un mélange racémique et permet l'élimination d'une des deux formes énantiomères. En 1904, Marckwald a donné une définition précise des synthèses asymétriques, qui reste valable aujourd'hui : "Les synthèses asymétriques sont celles qui, à partir d'un composé de structure symétrique, utilisent des substances optiquement actives en tant qu'intermédiaires, sans impliquer de processus analytique, pour produire des produits optiquement actifs" (Collet, Crassous, and Dutasta 2012).

Ainsi, les synthèses asymétriques consistent à préparer des produits sous forme d'un énantiomère en partant d'une substance achirale. Ces transformations requièrent l'utilisation d'un auxiliaire chiral qui se lie temporairement au substrat, à un réactif ou à un catalyseur. L'auxiliaire chiral, utilisé en quantité stœchiométrique par rapport au substrat, convertit directement le substrat achiral en l'énantiomère souhaité (Jolivet and Henry 2012). La synthèse asymétrique catalytique est de plus en plus utilisée dans les milieux académiques pour la création de molécules complexes. Elle offre également de nombreux avantages dans l'industrie pharmaceutique en permettant la préparation rapide des deux énantiomères nécessaires aux premiers essais biologiques (Plou et al. 1995).

4.1.1. Synthèse d'alcools optiquement purs par voie chimique :

Le développement de divers protocoles de synthèse a été favorisé par l'importance des alcools chiraux à l'échelle industrielle. Il existe plusieurs méthodes pour obtenir ces composés, en utilisant différents modes d'accès chimiques. La méthode de synthèse chimique des alcools optiquement purs reste la plus couramment utilisée, offrant plusieurs avantages. Elle est économique, rapide (moins de 24 heures), présente un bon rendement et peut être appliquée à de nombreuses molécules. Cependant, cette approche présente également certains inconvénients, tels que la formation de sous-produits colorés, l'utilisation de solvants toxiques et une faible sélectivité. En effet, cette méthode ne permet pas de contrôler précisément le site de la réaction ni le nombre de groupements hydroxyyles formés (Piccicuto et al. 2001).

Il existe plusieurs méthodes de synthèse chimique pour obtenir des alcools optiquement purs. Par exemple, les alcools chiraux peuvent être obtenus par hydrosilylation ou hydroboration d'oléfines, suivies d'une oxydation. L'hydrosilylation du norbornène catalysée par un complexe de palladium (T. Hayashi, Matsumoto, and Ito 1989) ou l'hydroboration du styrène catalysée par un complexe de rhodium (Hinterding and Jacobsen 1999) sont deux exemples de réactions conduisant à d'excellentes énantiosélectivités (Figure III.2).

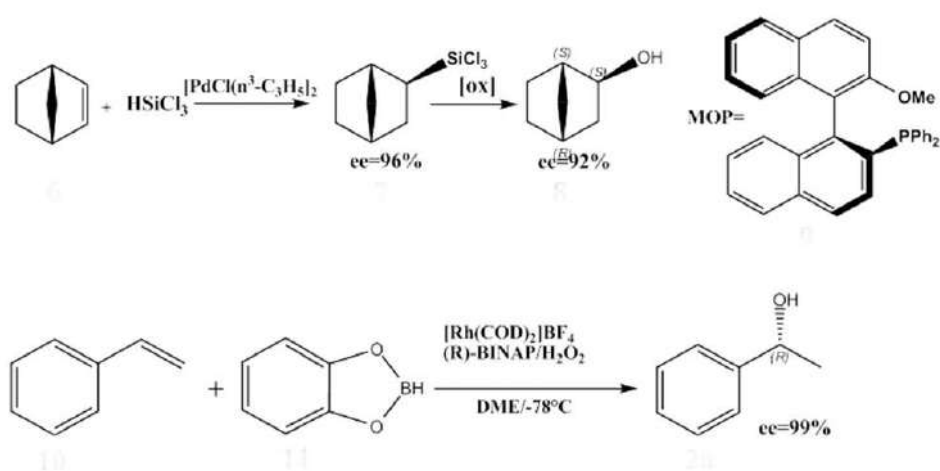


Figure III.2 : Hydrosilylation et Hydroboration d'oléfines.

Diverses autres voies de synthèse ont été explorées pour la production d'alcools chiraux. Parmi celles-ci, on peut mentionner l'époxydation asymétrique des oléfines suivie de l'ouverture du cycle par un nucléophile, ainsi que la dihydroxylation asymétrique et la carbométhoxylation régio- et énantiosélective des oléfines (Krief and Colaux-Castillo 2002) (Figure III.3).

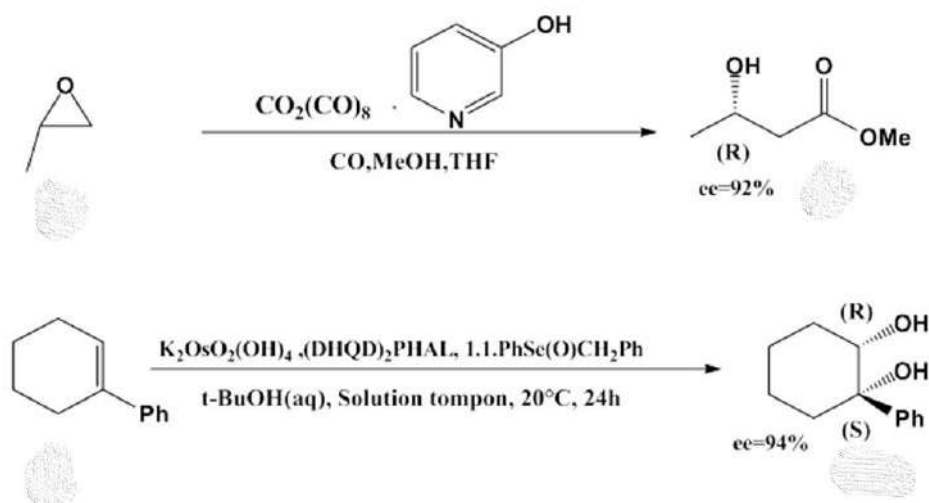
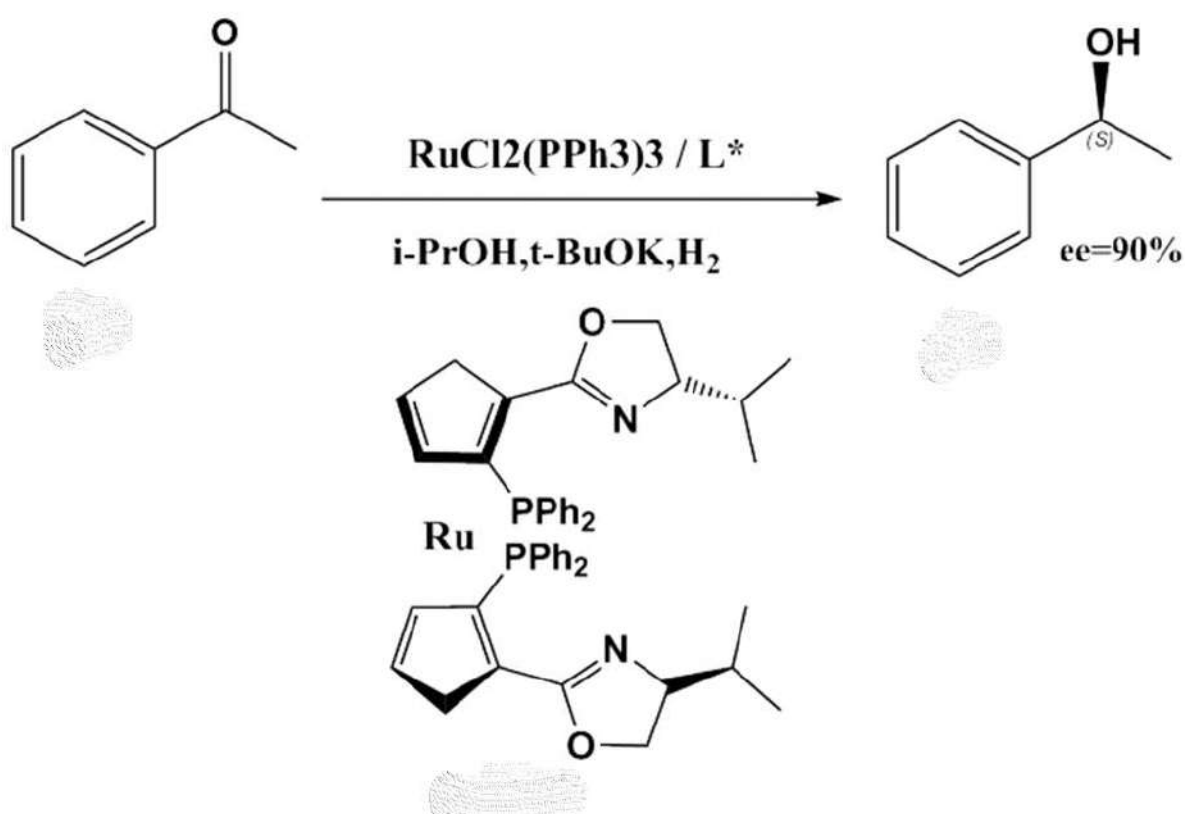


Figure III.3 :Epoxydation asymétrique des olénes

Trois méthodes principales ont été utilisées avec succès pour la synthèse d'alcools chiraux par réduction asymétrique des cétones correspondantes. En 2012, l'équipe de Zhang (Ma et al. 2018) a rapporté la réduction asymétrique de cétones aromatiques en utilisant un complexe de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ associé à un ligand de type ruthénocénylephosphinooxazoline à chiralité planaire. Les alcools correspondants ont été obtenus avec des rendements élevés et des excès énantiomériques élevés (Figure III.4).

Figure III.4 : La réduction des cétones avec un complexe de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$

Un autre exemple illustre l'hydrogénation asymétrique des aryles pyridyles cétones avec un complexe de ruthénium (Tao et al. 2012) coordonné au ligand de type SunPhos.

La sélectivité du catalyseur dépend essentiellement de la nature et la position du groupement R de la cétone, le pyridin-3-yl (o-tolyl) méthanol est récupéré avec un excès énantiomérique supérieur à 98%, tandis que ses analogues sont obtenus avec des excès modérés (ee = 30,4%, 61,5% et 92% respectivement), (FigureIII.5).

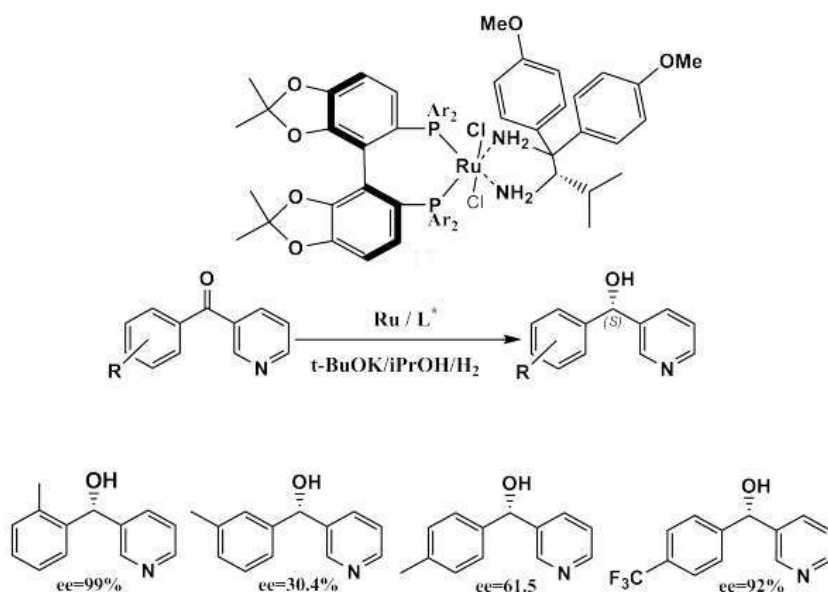


Figure III.5 : La réduction des cétones avec un complexe de ruthénium II.

La réduction asymétrique des cétones prochirales utilisant le $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ et (R)- Me-CBS est illustrée ci-dessous. On remarque que le catalyseur donne un meilleur résultat aussi bien pour l'excès énantiomérique (jusqu'à de 97%) que pour le rendement (60-96%) (Yıldız and Yusufoglu 2010), (FigureIII.6).

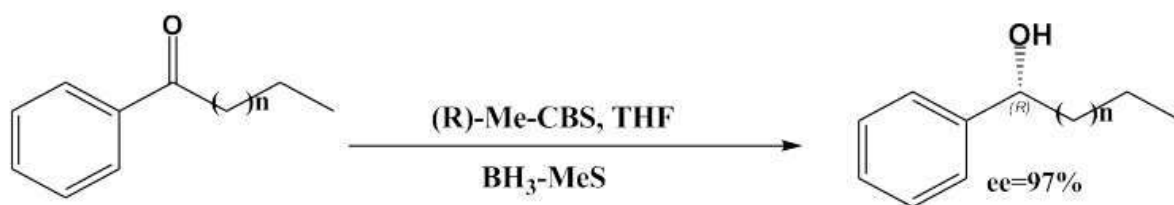


Figure III.6 : Réduction de cétone prochirale par le borane.

4.1.2. Synthèse d'alcools optiquement purs par catalyse enzymatique

Au cours des dernières années, plusieurs équipes de recherche ont exploré une alternative à l'utilisation d'enzymes dans la synthèse organique (Corey et al. 1987). Les enzymes sont des catalyseurs chiraux d'une importance considérable. La catalyse enzymatique présente un avantage majeur en termes de sélectivité, notamment dans certains cas spécifiques. En effet, certaines enzymes démontrent une grande sélectivité envers certaines molécules, permettant ainsi d'atteindre une énantiosélectivité élevée et de résoudre des mélanges racémiques. Les enzymes les plus fréquemment utilisées sont celles qui catalysent l'hydrolyse des esters et des amides (estérases, lipases, peptidases, acylases), ainsi que celles qui favorisent la réduction des cétones ou des aldéhydes en alcools (hydrogénases). Dans certains cas, la réaction est réalisée dans un incubateur contenant un micro-organisme capable de produire l'enzyme appropriée lors d'une fermentation (Turner, 2003).

4.1.2.1. Les avantages de la catalyse enzymatique

Les méthodes de catalyse enzymatique ont des avantages (Lerner et al. 2001) par rapport aux méthodes chimiques, tels que :

- _ Asymétrie intrinsèque.
- _ Absence des réactions secondaires, telles que la condensation d'aldol.
- _ Fonctionnant dans des conditions essentiellement douces de réaction.

4.1.2.2. Les inconvénients de la catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique présente plusieurs avantages par rapport aux autres méthodes de catalyse, mais cela ne signifie pas qu'elle est exempte d'inconvénients (Willekens et al. 1995).

Voici quelques-uns de ces inconvénients :

- La synthèse enzymatique peut être coûteuse à grande échelle industrielle.
- Certains substrats peuvent présenter des problèmes de solubilité avec les enzymes.
- Les rendements obtenus peuvent varier.
- Les temps de réaction sont souvent longs, dépassant généralement 24 heures.

Cependant, il convient de noter que malgré ces inconvénients, la catalyse enzymatique reste une méthode précieuse dans de nombreux domaines de la synthèse organique en raison de sa sélectivité et de son potentiel d'application dans des réactions spécifiques.

-Le dédoublement cinétique des acétates allyliques :

Kim et Coll (Choi et al. 1999) ont amélioré le dédoublement cinétique dynamique des acétates allyliques linéaires en présence d'un catalyseur de racémisation, le complexe de palladium (0) - dppf [dppf : 1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène] et le 2-propanol comme accepteur d'acyle. Parmi les différents substrats, le (R)-4-phénylbut-3-en-2-ol est obtenu avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique supérieur à 99% en 36 heures de réaction, (Figure III.7).

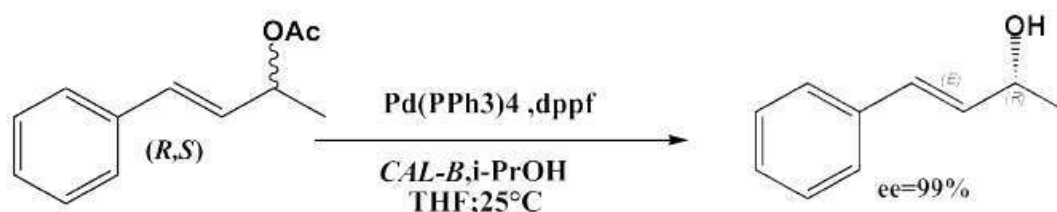


Figure III.7 : Synthèse de (R)-4-phényl-but-3-en-2-ol

-Réduction par l'enzyme *Saccharomyces cerevisiae* :

C'est le microorganisme le plus utilisé et le meilleur pour la réduction enzymatique (Pop 2011) grâce à sa disponibilité. Ci-dessous est représentée l'exemple de la réduction de l' α -méthylène β -cétoesters par l'enzyme *Saccharomyces cerevisiae* (Brenner et al. 2001) donnant d'excellents excès énantiomériques et un bon résultat au niveau du rendement, (Figure III.8).

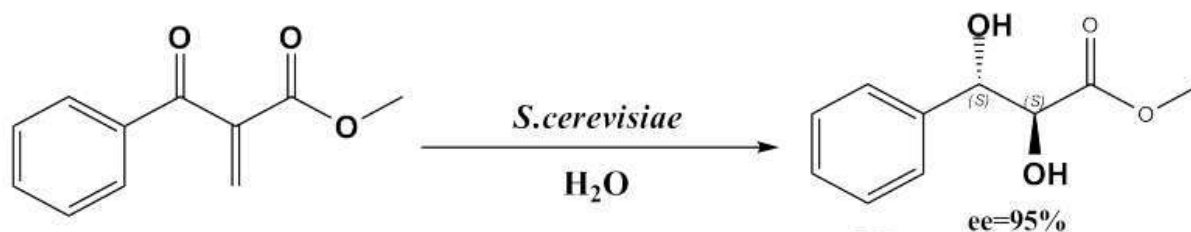


Figure III.8 : Réduction asymétrique de l' α -méthylène β -cétoesters par *S. cerevisiae*.

-Réduction avec *Lasiodiolodiatheobromae* :

La réduction stéréosélective du 1-(3-méthoxy-4-nitrophényl)éthanone prochirale catalysée par des cellules de *Lasiodiplodiatheobromae* se fait dans un milieu de pomme de terre dans le dextrose, la réaction se déroule à une température de 28°C avec un excellent excès énantiomérique (Barros-Filho et al. 2010), (Figure III.9).

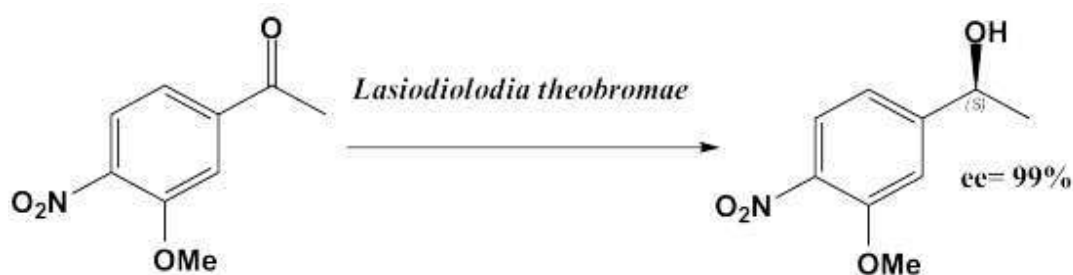


Figure III.9 : Réduction de cétone prochirale en présence de *Lasiodiplodiatheobromae*.

Réduction par l'enzyme de *céleris-raves* :

Dans une solution tampon le Na_3PO_4 La réduction énantiosélective 1-(4-méthoxyphényl)éthanone catalysée par les *céleris-raves* a été effectuée à température ambiante avec des bons rendements et des excellents excès énantiomériques (Liu et al. 2010), (Figure III.10).

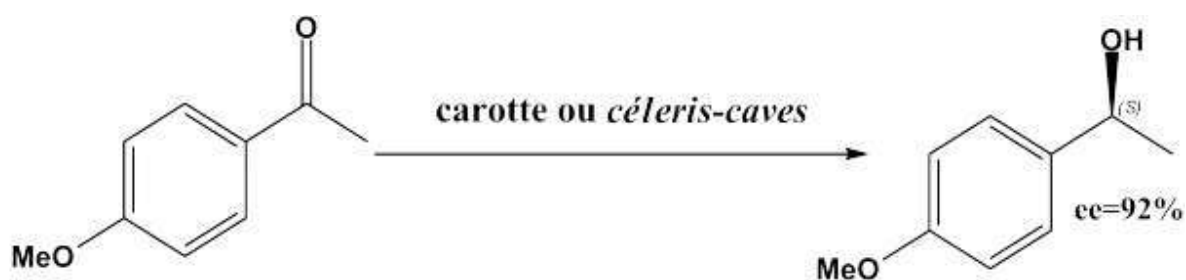
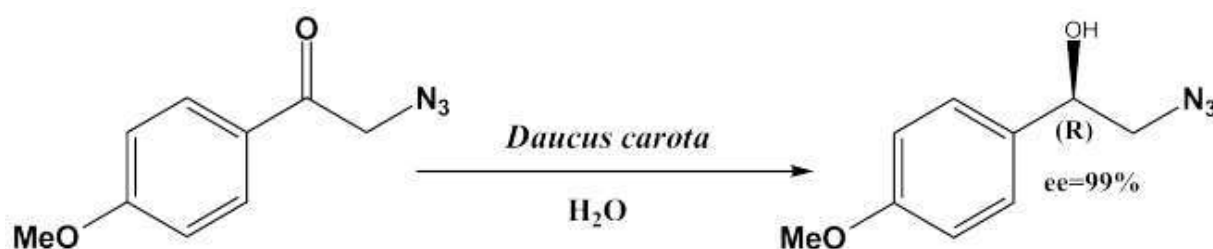


Figure III.10 : Réduction de cétone prochirale en présence par *céleris-raves*

Réduction par l'enzyme *Daucus Carota* :

La préparation des azido-alcools chiraux se fait par la réduction enzymatique des azido-cétones par les racines de la carotte. Ces azido alcools optiquement purs sont également produits dans des conditions plus modérées dans une solution tampon à pH neutre (pH = 7) à température ambiante avec des excellents rendements (Yadav et al. 2002), (Figure III.11).

Figure III.11 : Réduction asymétrique de cétone par la *daucuscarota*.

Hydrolyse d'un ester avec Morceaux de pelures d'orange :

La figure suivante montre que l'utilisation des morceaux de pelures d'orange comme catalyseur dans l'hydrolyse des esters est apte à conduire à la production d'alcools chiraux. Cette réaction, réalisée en milieu aqueux, a permis d'obtenir le produit désiré avec des bons rendements et de meilleurs excès enantiomériques (da Silva et al. 2016), (Figure III.12).

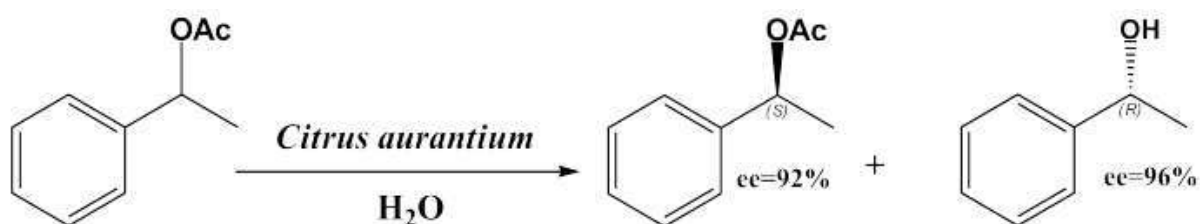


Figure III.12: L'hydrolyse d'un ester avec les morceaux de pelures d'orange

Biosynthèse d'alcools chiraux optiquement purs par système biphasique :

Parmi les CR (carbonyle réductase) de *Streptomyces* découvertes par l'extraction de bases de données génomiques, le SgCR (le carbonyle réductase de *Streptomyces griseus*) a présenté une meilleure activité enzymatique et a été ensuite sélectionné pour une autre caractérisation. L'équipe de Zhuotao Tan a montré que le SgCR a des performances biochimiques excellentes, une activité biocatalytique élevée et une hyper-régiosélectivité excellente dans la réduction des cétones. En outre, après l'utilisation des stratégies d'immobilisation cellulaire ou de réacteur à membrane, le SgCR est considéré comme un catalyseur distingué pour la synthèse asymétrique de divers alcools chiraux importants industriellement (Tan et al. 2016), (Figure III.13).

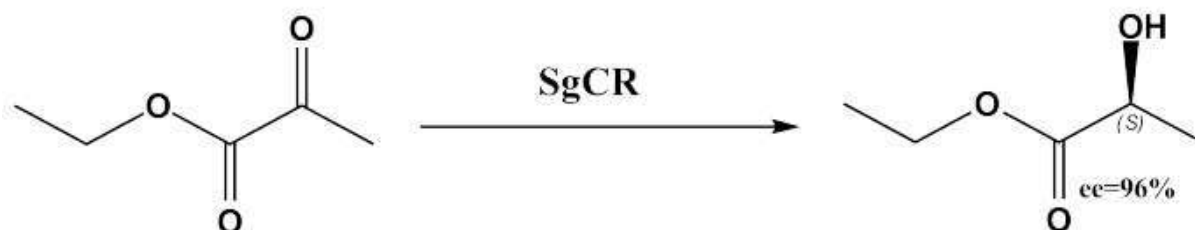
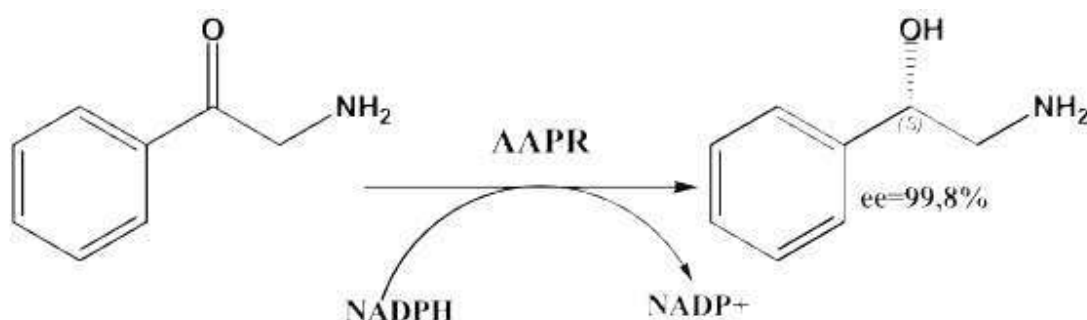


Figure III.13 : Synthèse des alcools chiraux avec le SgCR

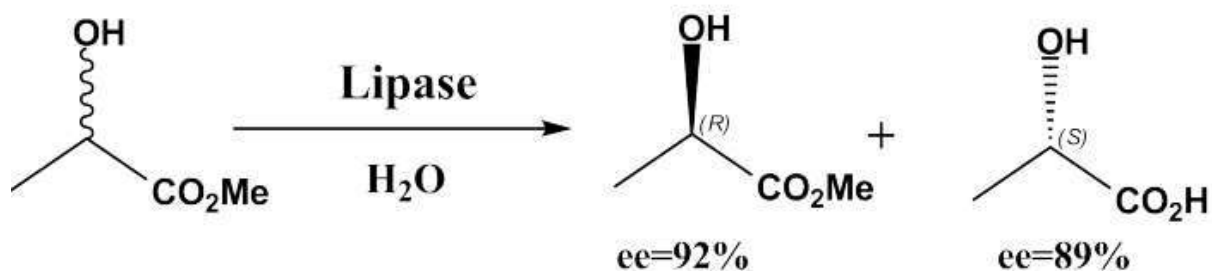
- La réduction de 2-aminoacétophénone avec un enzyme extrait d'*Arthrobactersulfureus*:

Un nouvel agent réductase a été purifié à partir d'*Arthrobactersulfureus* (AAPR). L'enzyme est un monomère ayant un poids moléculaire d'environ 60 kDa. En utilisant le NADPH comme coenzyme, il catalyse la réduction des cétones en particulier les aminophényl cétones, et réduit stéréospéciquement le 2-aminoacétophénone en (S) -2- Amino-1-phényléthanol avec un excellent excès énantiomérique a pH optimal 7,5 (Zhao, Sun, and Wang 2015), (FigureIII.14).

Figure III.14 : La réduction du 2-aminoacétophénone avec l'*Arthrobactersulfureus*BW₁₀₁₀.

Synthèse enzymatique des acides 2-hydroxy-carboxyliques chiraux :

Un certain nombre de voies biocatalytiques ont été développées pour la préparation des acides 2-hydroxy-carboxyliques chiraux, y compris la résolution cinétique (dynamique) et la synthèse asymétrique. La résolution cinétique a été obtenue par hydrolyse ou estérification, et l'introduction de la racémisation chimique ou enzymatique in-situ a abouti à la résolution cinétique dynamique. La réduction biocatalytique d'acide céto-carboxylique fournit une approche plus directe pour accéder aux acides α-hydroxy-carboxyliques optiquement purs, en particulier lorsque les "cellules conçues" offrent une régénération efficace du cofacteur in-situ (Plou et al. 1995), (FigureIII.15).

Figure III.15 : Synthèse d'acides α -hydroxy-carboxyliques

5. Molécules d'alcools chiraux à effets biologiques :

D'un point de vue thérapeutique, la présence d'au moins un centre de chiralité dans la plupart des médicaments commercialisés justifie l'observation d'effets différents entre les énantiomères d'un médicament administré sous forme de mélange. Les énantiomères présentent souvent des propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, une toxicité et une capacité de liaison distinctes en raison de leur stéréochimie. Il est donc essentiel de considérer les énantiomères comme des substances distinctes (Zaher, 2010).

Un exemple marquant est celui de la thalidomide, synthétisée en 1954 par la société pharmaceutique allemande Grünenthal et commercialisée en Europe en octobre 1957 sous la forme d'un mélange racémique appelé Contergan R (Zwingenberger and Wnendt, 1995). Ce médicament, prescrit comme sédatif, antiémétique et hypnotique non barbiturique, a été administré aux femmes enceintes en raison de son action rapide et de sa faible toxicité à fortes doses, telle qu'observée lors d'études pharmacologiques chez le rat (D'arcy and Griffin, 1994).

Quelques années après sa commercialisation, en 1961, des épidémiologistes ont constaté un effet tératogène sur le développement du fœtus, entraînant des cas de phocomélie. Cet effet a été attribué à la capacité du médicament à inhiber l'angiogenèse, c'est-à-dire à interférer avec le développement des vaisseaux sanguins du fœtus (McBride, 1961). La molécule a donc été retirée du marché en 1965.

Des études ultérieures ont permis de séparer les deux énantiomères de cette molécule (Shealy, Opliger, and Montgomery, 1968) et d'étudier leurs propriétés biologiques. Ces études ont démontré que l'activité tératogène néfaste était principalement due à l'énantiomère (S) (Ockenfels and Köhler, 1970) (Figure III.16).

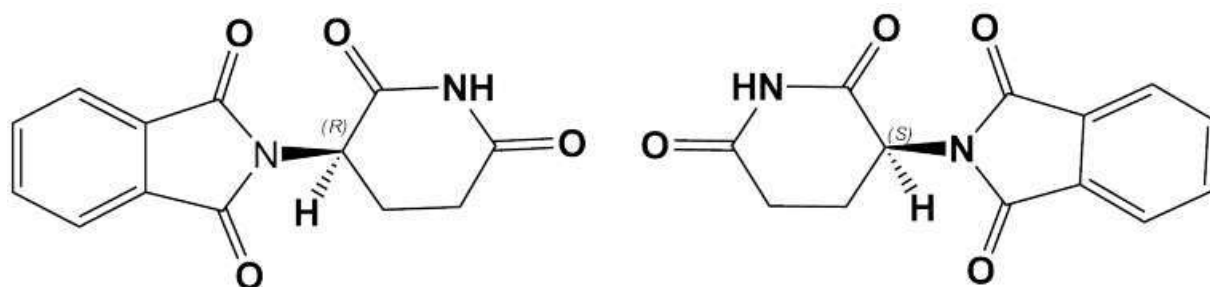


Figure III.16 : Structure des énantiomères du thalidomide.

Nous allons citer quelques exemples des molécules étant un alcool chiral et qui présente une activité biologique.

-Propranolol :

Il est synthétisé en 1960 par le pharmacien James W. Black, et commercialisé comme β -bloquant non sélectif et sympatholytique, c'est-à-dire, qu'il bloque le système sympathique. Il est l'un des antihypertenseurs les plus commercialisés grâce à action bloquante des récepteurs adrénergiques bêta (Mitchell et al. 2009). Le propranolol est un mélange racémique des deux énantiomères, R (+) et S (-) qui possèdent des propriétés différentes, l'activité contraceptif étant essentiellement due à l'énantiomère (R), (Figure III.17).

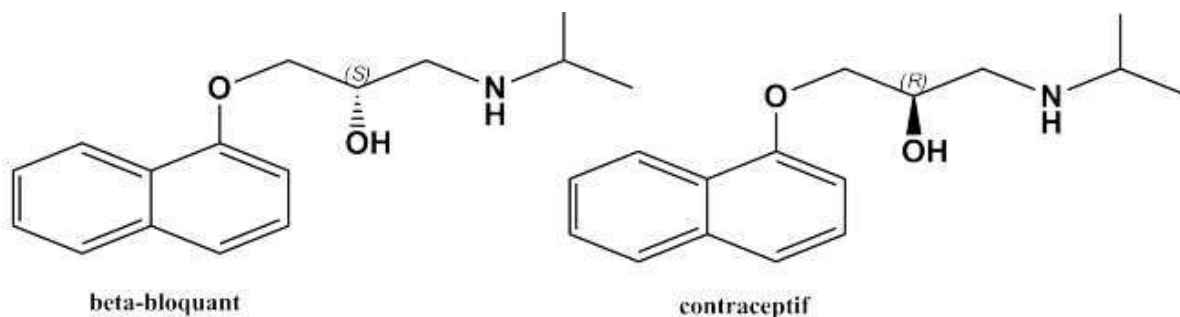


Figure III.17 : Structure des énantiomères du propranolol.

-Épinéphrine :

L'adrénaline, également connue sous le nom d'épinéphrine (Lindner et al. 1989), est une hormone qui joue un rôle essentiel dans la plupart des arrêts cardiaques (Iwasaki et al. 2008). Elle est également utilisée dans le traitement des chocs anaphylactiques d'origine allergique et en réanimation lors de certains états de choc graves (Oualha et al. 2014). Ce médicament est un mélange de deux énantiomères qui possèdent la même activité biologique mais avec une intensité différente. L'énantiomère (R) de l'adrénaline est plus actif et présente un effet vasoconstricteur plus prononcé que l'isomère (S). Cette différence d'activité entre les deux énantiomères a été expliquée par la théorie d'Easson et Stedman (Myburgh et al. 2008), (Figure III.18).

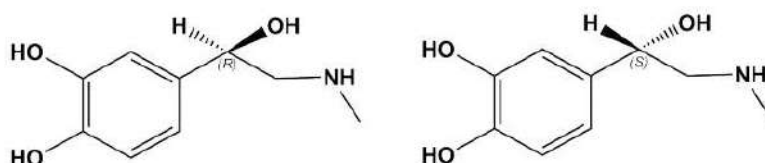


Figure III.18 : Structure des énantiomères de l'adrénaline.

-Catéchine :

La catéchine, également appelée catéchol, est un composé appartenant à la famille des flavonoïdes, plus précisément à la sous-classe des flavanols. Elle est utilisée comme antioxydant. Cette molécule présente plusieurs stéréoisomères, avec quatre énantiomères distincts (Zaher 2010). Dans la nature, les isomères les plus courants sont la (-)-épicatéchine et la (+)-catéchine. Les deux autres énantiomères, la (-)-catéchine et la (+)-épicatéchine, sont beaucoup plus rares et leur présence semble être liée à des réactions enzymatiques ou à des traitements thermiques (Kofink, Papagiannopoulos, and Galensa 2007), (Figure III.19).

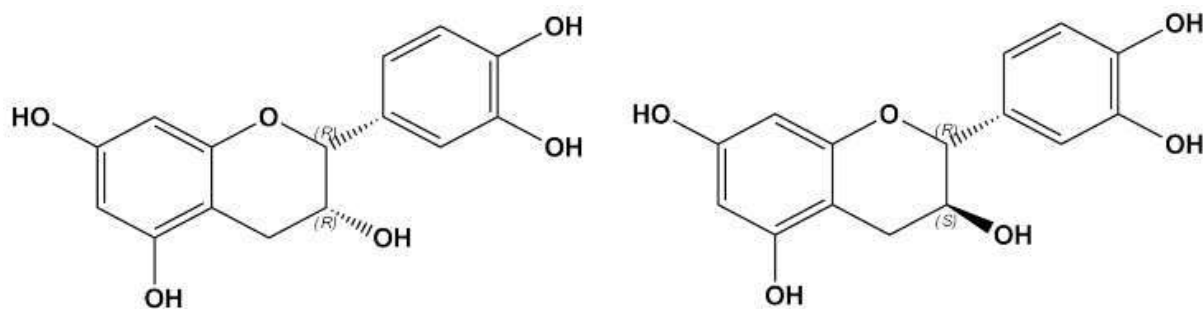


Figure III.19 : Structure des énantiomères les plus fréquents de la catéchine.

-La vitamine C :

L'Acide ascorbique est un cofacteur enzymatique (Bais et al. 2002), utilisé comme antianémique pour son rôle dans la synthèse des globules rouges et son effet à faciliter l'absorption du fer. Il présente aussi une activité antioxydant et antifatigue (Huang et al. 2001). Seul l'énantiomère (R, S) est actif, l'autre énantiomère (S, R) ne présente aucune activité biologique, (Figure III.20).

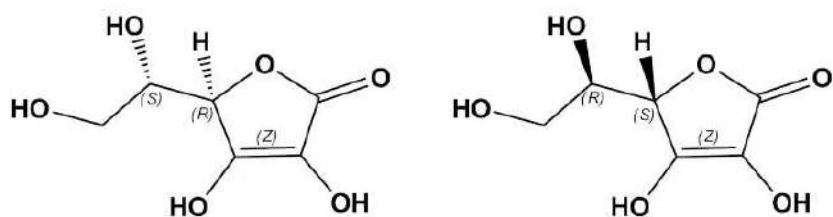


Figure III.20 : Structure des énantiomères de l'acide ascorbique

L'éphédrine :

La éphédrine est un médicament synthétisé par Kanao en 1920 (Scheen and Philips 2009). Il s'agit d'une amine sympathicomimétique, ce qui signifie que son mécanisme d'action principal est lié à son action indirecte sur le système adrénergique. Il est couramment utilisé comme décongestionnant (Hautefeuille and Véléa 2002), ainsi que comme antiasthmatique et vasoconstricteur (Richard 2005). La éphédrine présente une isomérisation optique et possède deux centres de chiralité, ce qui lui confère quatre énantiomères. Les énantiomères (1R,2R) et (1S,2S) sont appelés pseudoéphédrine, tandis que les énantiomères (1R,2S) et (1S,2R) sont appelés éphédrine. L'isomère initialement commercialisé est la (-)-(1R,2S)-éphédrine (Figure III.21).

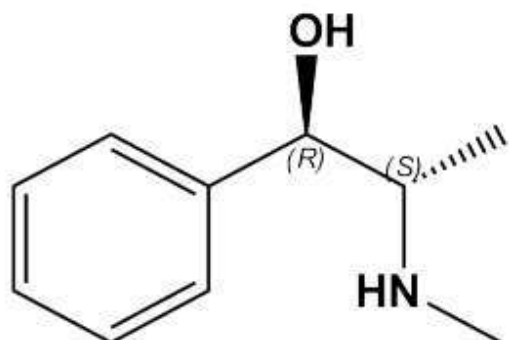


Figure III.21 : Structure de L'éphédrine.

Le menthol :

Le menthol est une molécule obtenue soit par synthèse, soit par extraction des huiles essentielles de menthe, en particulier de la menthe poivrée. Le stéréoisomère le plus courant du menthol est le (-)-menthol, qui possède une configuration (1S,2R,5R). Il appartient à la famille des monoterpénols. Le menthol présente des propriétés anti-inflammatoires et antivirales, ce qui en fait un ingrédient utilisé pour soulager les irritations mineures de la gorge. De plus, il possède des propriétés anesthésiques locales (Croteau et al. 2005) (Figure III.22).

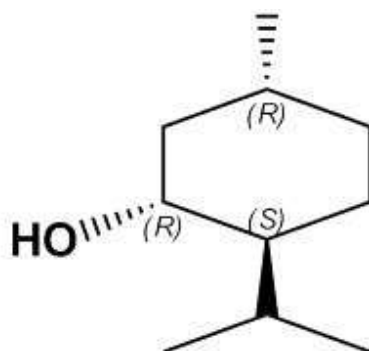


Figure III.22 : Structure de menthol.

Le carbapénème :

Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques dérivés de *Streptomyces cattleya*. Ils appartiennent à la famille des bêta-lactamines. Leur mode d'action repose sur leur capacité à se lier aux peptidases bactériennes, également appelées protéines de liaison à la pénicilline (PBP),

en particulier la PBP-2 et la PBP-3, présentes chez les bacilles Gram négatif. Ces PBP jouent un rôle crucial dans le maintien de la paroi cellulaire bactérienne. En interférant avec ce mécanisme, les carbapénèmes provoquent un dysfonctionnement de la paroi cellulaire, ce qui entraîne la lyse des bactéries (Prescott Jr and Kusmierski 2007) (Figure III.23).

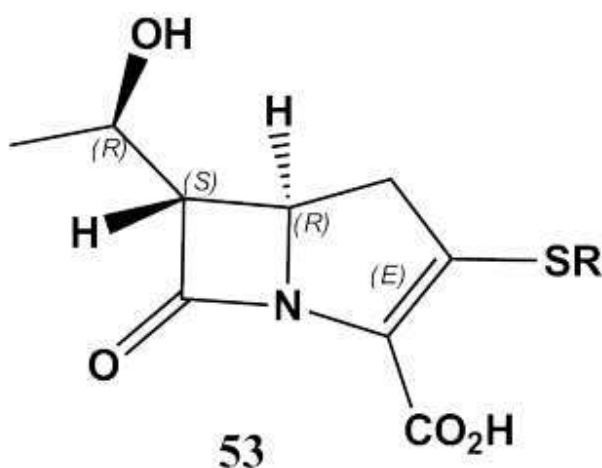


Figure III.23 : Structure de carbapénème

6. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons présenté l'importance des alcools chiraux sur le plan pharmacologique, en présentant quelques exemples de médicaments utilisés pour traiter diverses maladies. Nous avons aussi rapporté quelques méthodes de synthèse d'alcools avec l'explication des deux voies chimiques et enzymatiques, et nous avons passé en revue les différents modes d'accès aux alcools optiquement purs par réduction asymétrique de cétones prochirales avec les catalyseurs enzymatiques, cette méthode connaît un essor considérable depuis la découverte de nouveaux systèmes catalytiques actifs et énantiosélectifs.

[Tapez un texte]

CH IV Matériels et méthodes

1. Etude antibactérienne :

1.1. Matériel biologique :

1.1.1. Critères de sélection des plantes étudiées :

De nombreuses sources naturelles, telles que les microorganismes, les plantes et les organismes marins, sont à l'origine de découvertes de nouveaux principes actifs. Cependant, les plantes ont une longue histoire d'utilisation dans les pharmacopées du monde entier et restent les plus largement exploitées à cet égard. Selon Launay (Launay 2017), parmi les 25 composés pharmaceutiques les plus vendus dans le monde, 12 proviennent de produits naturels. Cependant, il est estimé que seulement environ 10 % des 250 000 espèces de plantes répertoriées ont fait l'objet de recherches pour identifier leurs molécules bioactives. Par conséquent, de nombreux principes actifs restent potentiellement à découvrir.

La recherche et le développement de composés bioactifs à partir de plantes sont un processus long et coûteux en raison des nombreuses étapes requises pour isoler et déterminer la structure d'un principe actif. Dans cette optique, la sélection initiale des plantes à étudier revêt une importance cruciale et peut appuyer sur différentes approches, telles que le criblage aléatoire, la consultation de la littérature scientifique, la chimio-taxonomie ou l'ethnopharmacologie. Dans le cadre de cette étude, un certain nombre de critères ont été pris en compte pour sélectionner les plantes.

1.1.1. Souches bactériennes :

Les souches bactériennes employées dans cette étude sont des souches pathogènes et des contaminants fréquemment associés à diverses affections humaines (voir Tableau I). Elles sont maintenues en effectuant des repiquages réguliers dans des tubes stériles contenant 10 ml de milieu de culture incliné (gélose nutritive) et conservées à une température de 4°C.

Tableau IV.1 : Différentes souches bactériennes utilisées dans le test antibactérien

Souche	Référence	Type
Bacillus cereus	ATCC14579	Bactérie Gram positif
Bacillus cereus	ATCC10987	Bactérie Gram positif
Escherichia coli	ATCC11303	Bactérie Gram négatif
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 27853	Bactérie Gram négatif
Salmonella	ATCC700623	Bactérie Gram négatif

1.2. Méthodes adoptées :

1.2.1. Technique de récolte et de séchage du matériel végétal :

Le matériel végétal utilisé dans cette étude comprend les parties aériennes fleuries d'une espèce spécifiquement sélectionnée. La récolte de ces parties a été effectuée dans le désert de Negrine-Tebessa en Algérie, entre les mois de mai et mars des années 2015 à 2018. Après la récolte, les parties aériennes ont été nettoyées pour éliminer les débris tels que les mauvaises herbes et la poussière. Ensuite, elles ont été séchées à l'abri de la lumière, à température ambiante, pendant une période de 2 à 3 semaines. Une fois sèches, les parties aériennes ont été broyées en une poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique, puis tamisées à travers un tamis d'ouverture de maille de 0,5 mm. Les poudres obtenues ont été conservées dans des flacons hermétiques en verre, à température ambiante, à l'abri de la lumière et de l'humidité, en vue de leurs analyses ultérieures.

1.2.2. Criblage phytochimique :

Le criblage phytochimique est une méthode d'analyse qualitative qui repose sur des réactions de coloration et/ou de précipitation en présence de réactifs spécifiques. C'est un outil essentiel qui permet de détecter la présence de différents groupes de composés phytochimiques dans une plante donnée. Ainsi, les plantes étudiées ont été soumises à un criblage phytochimique en utilisant les techniques décrites dans les travaux de Sofowora (Sofowora 1982), Bekro et al. (Bekro et al. 2007), et Jean (Jean 2009). L'objectif était de mieux comprendre les prescriptions des tradipraticiens et de sélectionner des matières premières représentatives des métabolites secondaires.

1.2.2.1. Recherche des polyphénols

La réaction au chlorure ferrique (FeCl_3) a permis de caractériser les polyphénols. A 2 ml d'infusé à 5 % de poudre végétale on ajoute 2 gouttes de solution alcoolique de FeCl_3 à 2%. L'apparition d'une coloration bleue noirâtre ou verte plus ou moins foncée fut le signe de la présence de polyphénols (Jean 2009).

1.2.2.2. Recherche des tanins

La présence de tanins est déterminée à l'aide du réactif de Stiasny, qui permet de distinguer les tanins catéchiques condensés des tanins galliques hydrolysables (Jean 2009). Dans un tube à essai, 5 ml d'une infusion à 5% sont mélangés avec 15 ml du réactif de Stiasny (composé de 10 ml de formol à 40% et 5 ml d'HCl). Le mélange est ensuite chauffé au bain-marie à 80°C pendant 30 minutes sous une hotte. La formation d'un précipité en gros flocons indique la

présence de tanins catéchiques. En ce qui concerne les tanins galliques, la solution est filtrée. Le filtrat est recueilli et saturé d'acétate de sodium. L'ajout de 3 gouttes d'une solution aqueuse de FeCl_3 à 1% à 2 ml du surnageant provoque l'apparition d'une coloration bleu-noir intense, ce qui indique la présence de tanins galliques non précipités par le réactif de Stiasny.

1.2.2.3. Recherche des flavonoïdes

1.2.2.3.1. Flavonoïdes libres ou génines

La présence de flavonoïdes est détectée à l'aide de la réaction à la cyanidine (Launay 2017). Dans un tube à essai, 5 ml d'une infusion à 5% sont mélangés avec 5 ml d'alcool chlorhydrique (4 ml d'éthanol et 1 ml d'HCl concentré) et 1 ml d'alcool isoamylique. Ensuite, 2 ou 3 copeaux de magnésium sont ajoutés. Une réaction de précipitation se produit pendant quelques minutes. L'apparition d'une coloration dans la couche surnageante d'alcool isoamylique indique la présence de différents types de flavonoïdes :

- Une coloration rose orangée indique la présence de flavones.
- Une coloration rose violacée caractérise les flavanones.
- Une coloration rouge indique la présence de flavonols et de flavanonols.

1.2.2.3.2. Leucoanthocyanes

Les leucoanthocyanes sont également détectés à l'aide de la réaction à la cyanidine sans l'ajout de copeaux de magnésium. Une quantité de 5 ml d'une infusion à 5% est mélangée avec 5 ml d'alcool chlorhydrique. Après chauffage au bain-marie à 50 °C pendant 15 minutes, l'apparition d'une coloration rouge est caractéristique de la présence de leucoanthocyanes (Jean 2009).

1.2.2.4. Recherche des alcaloïdes

La présence des alcaloïdes est déterminée à l'aide des réactifs de Burchard et de Dragendorff (Sofowora 1982). Dans un erlenmeyer de 250 ml, 10 g de poudre végétale sont mélangés avec 100 ml d'une solution aqueuse acidifiée avec de l' H_2SO_4 à 10%. Le mélange est agité et macéré pendant 24 heures à température ambiante. Ensuite, il est filtré sur du papier filtre et lavé avec de l'eau distillée pour obtenir environ 100 ml de filtrat.

Dans deux tubes à essai, 2 ml de filtrat à 10% sont ajoutés, puis 3 gouttes du réactif de Burchard (composé de 2,5 g d'iode, 5 g d'iodure de potassium et 100 ml d'eau) sont ajoutées dans le premier tube, et du réactif de Dragendorff est ajouté dans le deuxième tube. L'apparition

d'un précipité brun-rougeâtre dans le premier tube et orange dans le deuxième tube confirme la présence d'alcaloïdes suite à leur extraction.

1.2.2.5. Recherche des saponosides

La détection des saponosides est basée sur leur capacité à former de la mousse (Gurav et al. 2002). Dans un bécher, 100 ml d'eau distillée sont ajoutés à une quantité de 2 g de poudre végétale, puis la solution est portée à ébullition pendant 30 minutes. Après refroidissement, le mélange est filtré et le filtrat est ajusté à 100 ml avec de l'eau distillée.

Dans une série de dix tubes à essai, 1 ml, 2 ml, ..., 10 ml de la décoction aqueuse à 2% sont successivement introduits, et le volume est ajusté à 10 ml dans tous les tubes avec de l'eau distillée. Chaque tube est agité pendant 15 secondes dans le sens de la longueur. Après un temps de repos de 15 minutes, la hauteur de la mousse est mesurée. Si la hauteur de la mousse est de 1 cm, la dilution de la substance dans ce tube correspond à l'indice de mousse recherché, qui est égal à 1000 / numéro du tube.

Un indice supérieur à 100 est considéré comme une réaction positive indiquant une présence abondante de saponosides dans la plante.

1.3. Analyses phytochimiques :

1.3.1. Extraction et dosage des éléments minéraux :

Pour extraire et doser les éléments minéraux, une quantité connue (25g) de poudre végétale est d'abord séchée à l'étuve, puis minéralisée dans un four à moufle à 500°C pendant 4 heures. Les cendres résultantes sont dissoutes dans 25 ml d'acide chlorhydrique (0,5 N) et diluées à 50 ml avec de l'eau distillée. Les dosages sont effectués sur le filtrat de l'extraction acide à froid (Gurav et al. 2002).

Les teneurs en sodium (Na^+), potassium (K^+) et calcium (Ca^{2+}) ont été déterminées par spectrophotométrie à flamme en émission à l'aide d'un photomètre Jenway. Ce procédé repose sur le fait que certains composés chimiques peuvent être dissociés thermiquement dans une flamme, et que les atomes produits sont excités à des niveaux d'énergie élevés. L'émission énergétique correspond à la transition inverse, et lors du retour à l'état fondamental, des radiations électromagnétiques sont émises. Ces radiations caractéristiques de l'élément recherché sont sélectionnées à l'aide de filtres interférentiels (Péré 1999). Pour une température de flamme constante, l'intensité de la lumière émise est proportionnelle à la concentration de l'élément présent dans la solution. La quantification est réalisée en comparant

les résultats à une solution étalon traitée dans les mêmes conditions. Les teneurs sont exprimées en micromoles par gramme de matière sèche ($\mu\text{mol/g}$ de MS).

Le chlorure (Cl^-) est dosé par colorimétrie à l'aide d'un colorimètre Sherwood à une longueur d'onde de 470 nm en présence d'alun ferrique et de thiocyanate mercurique (Sigg, Behra et Stumm 2001).

Le sulfate (SO_4^{2-}) est dosé par turbidimétrie à une longueur d'onde de 495 nm, en mesurant le trouble obtenu après la précipitation sous forme de sulfate de baryum par le chlorure de baryum, stabilisé par la gélatine (Sigg, Behra et Stumm 2001).

1.3.2. Extraction des composés phénoliques par macération hydro-alcooliques :

L'extraction par macération est l'une des méthodes les plus couramment utilisées pour obtenir les métabolites secondaires des plantes médicinales. Pour cela, nous avons suivi le protocole décrit par Chaabi (Chaabi et al. 2008) avec quelques modifications. Une quantité de 100 g de poudre végétale est macérée individuellement dans 500 ml de mélanges hydro-alcooliques de méthanol/eau et d'éthanol/eau (70/30, V/V) pendant 24 heures sous agitation à température ambiante.

Les extraits hydro-alcooliques sont d'abord récupérés en filtrant le mélange à travers du papier filtre Wattman N°1 d'une porosité de $125\mu\text{m}$. Les résidus obtenus sont ensuite soumis à une deuxième et une troisième extraction avec le même volume des mélanges hydro-alcooliques, chacune durant 24 heures. Les filtrats sont combinés et concentrés sous pression réduite dans un rota-vapeur de type K HB4 basie IKA®-WERKE à $40\text{ }^\circ\text{C}$, ce qui permet d'obtenir des résidus secs considérés comme des extraits bruts (Figure IV-01).

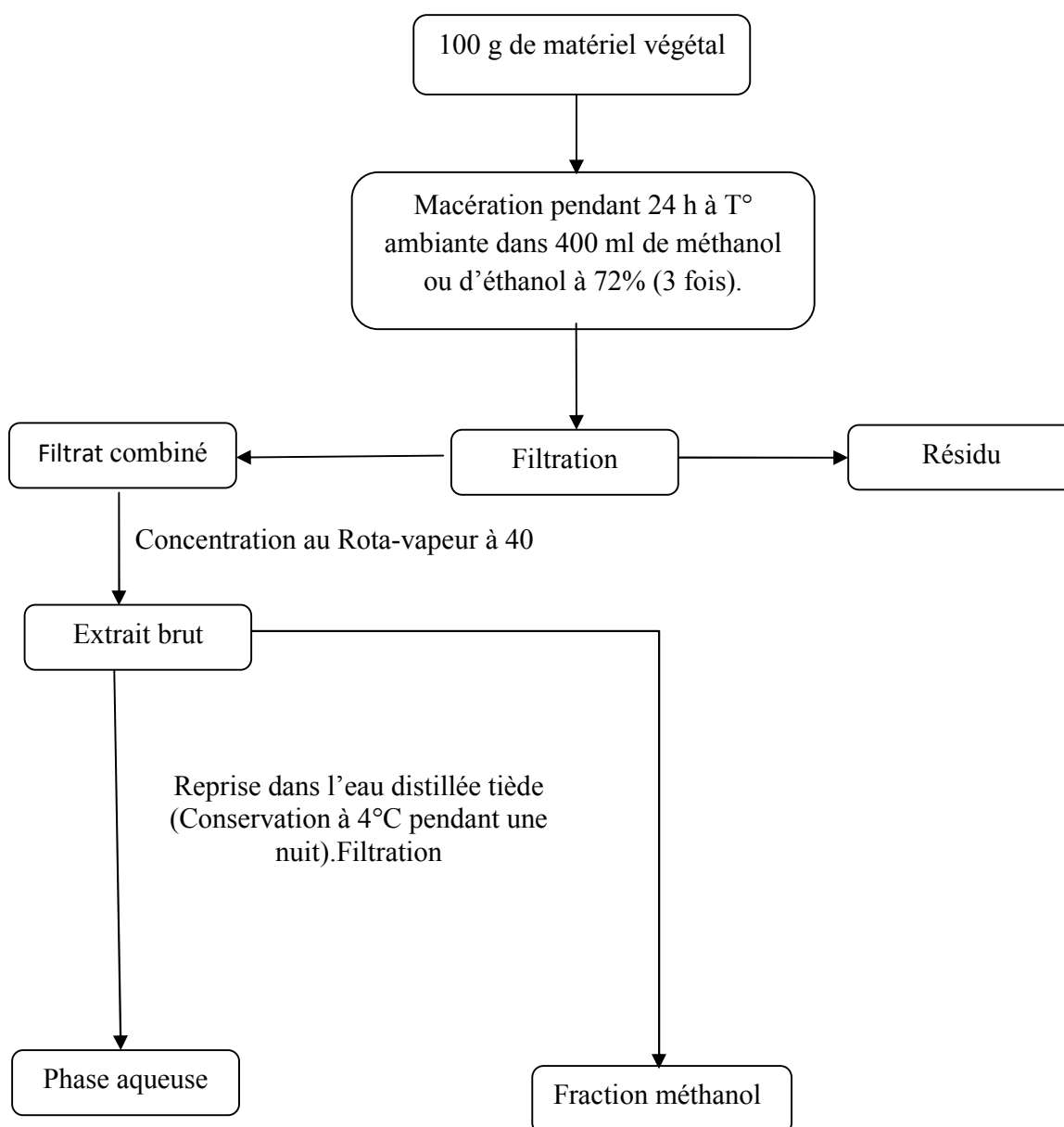


Figure IV-1: Extraction de composé phénolique par macération hydro-alcooliques

1.3.3. Fractionnement des extraits hydro-méthanoliques avec des solvants de polarités croissantes :

Après avoir concentré les extraits bruts sous vide, on les mélange avec de l'eau distillée tiède à raison de 200 ml pour 25 g de résidu sec. Les solutions sont laissées à 4 °C pendant une nuit pour faciliter la diffusion des molécules dans les solvants. Après filtration, les solutions aqueuses obtenues sont ensuite soumises à une série d'épuisements liquide-liquide en utilisant des solvants organiques de polarités croissantes (Figure IV-02). Elles sont d'abord mélangées trois fois avec du dichlorométhane dans une ampoule à décanter, puis les phases organiques

supérieures sont récupérées pour obtenir des extraits de dichlorométhane. Ensuite, les phases aqueuses restantes sont mélangées avec de l'acétate d'éthyle dans une ampoule à décanter, et les phases organiques supérieures sont récupérées après décantation pour obtenir des phases organiques contenant les aglycones et les monoglycosides. Cette étape est répétée sept fois. Les phases aqueuses restantes subissent un autre fractionnement avec du n-butanol pour récupérer notamment les flavonoïdes di- et triglycosides, en suivant les mêmes étapes que lors du fractionnement précédent avec le dichlorométhane. Les résidus obtenus représentent les fractions aqueuses résiduelles contenant principalement les flavonoïdes glycosylés les plus polaires. Les quatre fractions collectées sont concentrées par évaporation sous basse pression à 40 °C et conservées à 4 °C jusqu'à leur utilisation. Les extraits secs ainsi obtenus sont pesés afin d'évaluer leur rendement. Ils sont ensuite dissous dans du DMSO pour évaluer leur activité antibactérienne.

1.3.4. Calcule des rendements en extraits secs :

Le rendement d'extraction correspond au pourcentage du principe actif dissous dans le solvant organique utilisé pour l'extraction. Il est calculé en comparant le poids de l'extrait sec au poids de la matière végétale sèche en poudre utilisée pour l'extraction (Abe, Delyle et Alvarez 2010). Le rendement est exprimé en pourcentage massique par rapport à la quantité de matière sèche, selon la formule suivante :

$$R (\%) = [M_1 / M_0] \times 100$$

R % : Rendement en extraits exprimée en g / 100g de matière sèche,

M₁ : quantité d'extrait récupérée exprimée en g,

M₀ : quantité de la poudre végétale utilisée pour l'extraction exprimée en g.

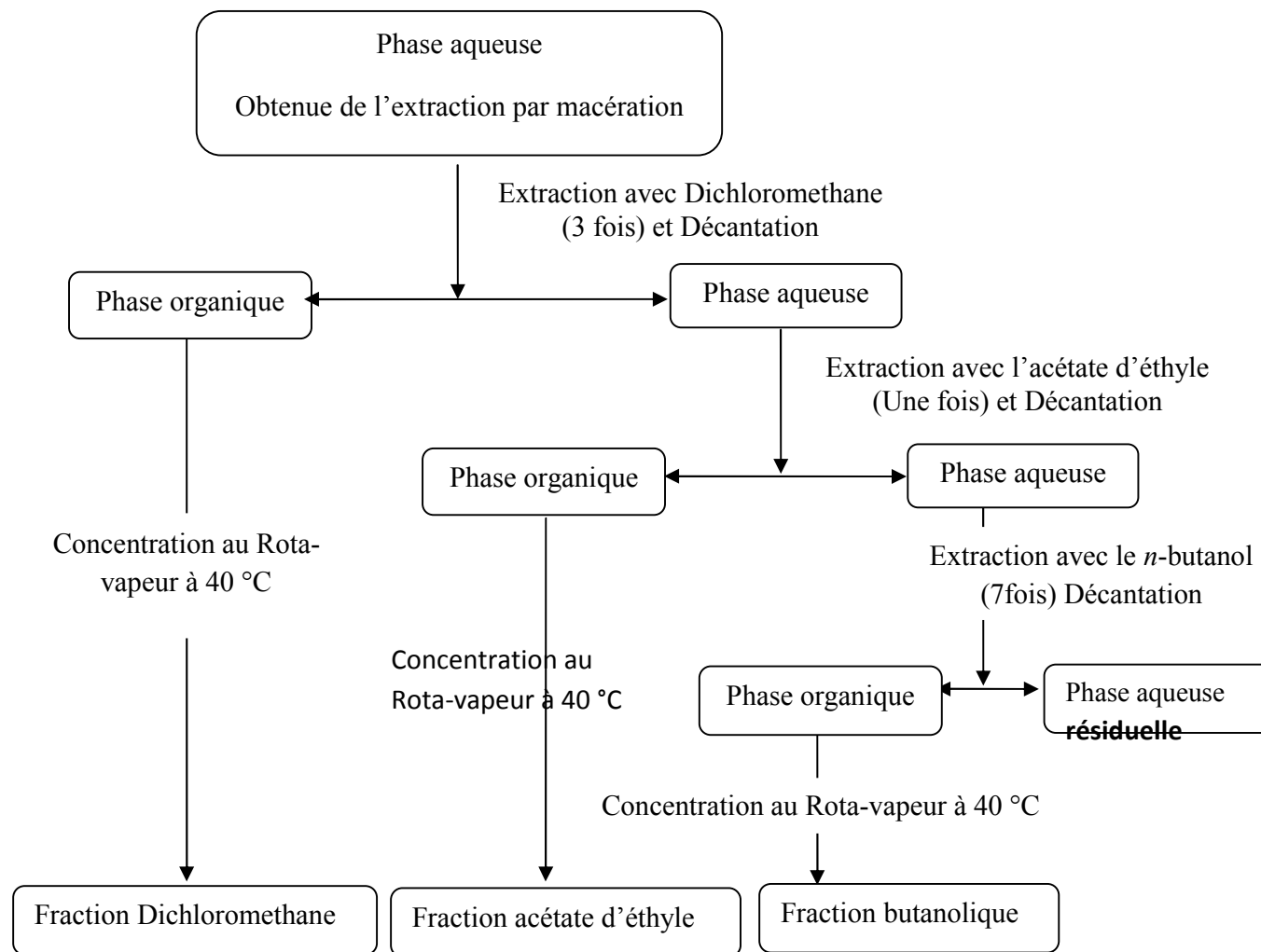


Figure IV-02: Fractionnement des extraits hydrométhanoliques avec des solvants de polarités croissant.

1.4. Activité antibactérienne :

1.4.1. Evaluation de l'activité antimicrobienne :

La résistance aux antibiotiques chez les microorganismes pathogènes tels que les bactéries, les virus et les champignons est devenue un problème grave qui menace la santé publique (Edziri et al. 2012). Il est donc essentiel de découvrir de nouveaux agents antimicrobiens ayant des structures chimiques différentes et de nouveaux mécanismes d'action (Adwan, Abu-Shanab et Adwan 2010), en raison de l'augmentation alarmante des infections causées par des microorganismes résistants aux antibiotiques (Rakholiya et Chanda 2012). Une approche courante pour la recherche de substances biologiquement actives consiste à cribler systématiquement des microorganismes ou des plantes, qui sont des sources d'agents thérapeutiques utiles. En particulier, l'activité antimicrobienne des huiles essentielles et des extraits de plantes a été largement étudiée en raison de leurs nombreuses applications pharmaceutiques, médicales et agroalimentaires (Abedini 2013). Dans notre étude, nous avons testé nos extraits contre cinq souches bactériennes de type ATCC.

1.4.2. Méthode de diffusion sur disque :

L'activité antimicrobienne des extraits a été évaluée en utilisant la méthode de diffusion en milieu gélosé décrite par Celiktas (Celiktas et al. 2007), tandis que la méthode de diffusion sur des puits a été utilisée pour les huiles essentielles (Valgas et al. 2007). Les différentes souches bactériennes ont été ensemencées en stries sur des boîtes de gélose et incubées à 37 °C pendant 18 à 24 heures pour obtenir une culture jeune avec des colonies isolées. Par la suite, une suspension bactérienne a été préparée dans des tubes contenant une solution d'eau physiologique stérile à 0,9 %. Cette suspension a été étalée sur toute la surface de la boîte de gélose Mueller-Hinton à l'aide d'un écouvillon. Des disques de 6 mm de diamètre imprégnés de 20 µl d'extrait ont été placés sur la surface des boîtes préalablement ensemencées avec la suspension bactérienne. Pour les huiles essentielles, la même quantité a été déposée dans des puits. Cette évaluation de l'activité antimicrobienne a été réalisée au laboratoire de bactériologie de l'hôpital Tjrdani Haddam Bir Elaater, en utilisant la tétracycline (30 µg/disque) comme contrôle positif.

1.4.3. Détermination de la concentration minimale inhibitrice CMI :

La concentration minimale inhibitrice est définie comme la plus faible concentration capable d'inhiber toute croissance visible du microorganisme après une incubation de 18 à 24 heures à 37

°C (Deba et al. 2008). Pour déterminer la CMI, nous avons utilisé des boîtes de Petri contenant de la gélose Mueller-Hinton,ensemencées à l'aide d'un écouvillon avec une suspension bactérienne. Les colonies bactériennes (à une densité de 5×10^5 UFC/ml) ont été ensemencées comme décrit précédemment. Ensuite, des disques imprégnés d'extraits à différentes concentrations ($1-31.25 \mu\text{g/ml}$) ont été placés sur la surface des boîtes et incubés à 37°C pendant 24 heures. La CMI a été déterminée comme la plus faible concentration du composé où aucune croissance bactérienne n'était observée (Taye et al. 2011). La méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton, mentionnée par Rahal (Rahal, Belouni et Benslimani 2005), a été utilisée pour évaluer l'activité antibactérienne des extraits de plantes au laboratoire de bactériologie de l'hôpital Tijdani Haddam Bir Elaater.

1.4.4. Préparation des inoculums :

Les différentes souches bactériennes ont été ensemencées en stries, puis incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures pour obtenir une culture jeune avec des colonies bien isolées. Ces colonies ont ensuite été utilisées pour préparer des inoculums en les plaçant dans des tubes contenant 10 ml d'eau physiologique stérile pour chaque souche. La densité optique des suspensions a été ajustée à 0,08 à 0,1, mesurée à 625nm , correspondant à une densité cellulaire d'environ 0,5 unité de McFarland. Cela a permis d'obtenir des inoculums contenant de 10^6 à 10^8 unités formant colonies par millilitre (UFC/ml).

1.4.5. Méthode d'étude des activités antibactériennes :

Après avoir ajusté la turbidité de la suspension d'inoculum, un écouvillon a été ensemencé sur la surface entière de la gélose Mueller-Hinton à trois reprises. Après chaque application, la boîte de Petri a été tournée d'environ 60° pour assurer une distribution homogène de l'inoculum. Des disques stériles en papier Wattman n°3 de 5 mm de diamètre, imprégnés de $10 \mu\text{l}$ d'extrait ou de fraction dissoute dans du diméthyl sulfoxyde (DMSO), ou de solutions mères (100 mg/ml) ou filles (avec des concentrations de 1/2, 1/4, 1/8 et 1/16), correspondant respectivement à 5000, 1000, 800, 600 et 400 μg d'extraits par disque, ont été déposés à la surface du milieu gélosé à l'aide d'une pince. Les disques ont été appliqués parfaitement à plat sans glissement, en appuyant légèrement au-dessus de leur surface. Les boîtes de Petri ont été laissées à température ambiante pendant 30 minutes pour permettre une prédiffusion des substances, puis incubées à 37°C pendant 24 heures dans une étuve. Des témoins négatifs (disques imprégnés de DMSO) et

positifs (antibiotiques) ont été inclus dans les tests. Toutes les expériences ont été répétées trois fois.

1.4.6. Expressions des résultats :

Lorsque les boîtes de Petri ont été retirées de l'étuve, l'effet des extraits s'est manifesté par l'apparition d'un halo translucide autour du disque, indiquant l'absence de croissance bactérienne. Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'effet des extraits (Choi et al. 2006). La mesure du diamètre d'inhibition observé permet d'évaluer l'activité, et les résultats sont exprimés en utilisant la moyenne des valeurs obtenues plus ou moins l'écart type. L'action d'un antibiotique ou d'un extrait sur une souche bactérienne peut entraîner deux états possibles : l'arrêt de la croissance de la population bactérienne, ce qui correspond à un effet bactériostatique, ou la destruction des bactéries, avec moins de 0,01 % de survivants après 18 à 24 heures d'incubation, ce qui est considéré comme un effet bactéricide (Nadjat et Ahlam 2019). Cette méthode permet donc d'évaluer qualitativement et, surtout, quantitativement l'activité d'un extrait.

2. Etude biocatalytique :

La plante *Pergulariatomentosa* L. est composée typiquement de hautes quantités de protéines, de sucres et des lipides (Haddaji et al. 2021), pouvant être des sources d'activité enzymatique ; utilisés donc comme un produit biocatalytique dans les différentes réactions de chimie organiques (You et al. 2021).

D'autre part, la synthèse chimique des molécules organiques chirales donne souvent un mélange racémique, difficile et cher à séparer, en présentant un obstacle majeur pour accéder à beaucoup de produits biologiquement actifs. Parmi les nombreux types de biocatalyseurs utilisés, les réductases sont utilisées pour préparer des alcools optiquement actifs à partir de différents cétones prochirales (Anastas et Warner 1998), manière énantioselective parmi d'autres qui pourraient être explorées dans cette valorisation (Kataoka et al. 2003).

La recherche de nouveaux biocatalyseurs est un domaine d'actualité pour accéder à une grande variété de substrats énantio-purs. Les méthodes de sélection sont maintenant

d'usage courant, elles consistent à préparer des bibliothèques de nouvelles enzymes, puis les engager dans des essais catalytiques.

2.1. Méthodes générales :

L'acétophénone a été achetée auprès d'Aldrich. Ces produits chimiques ont été utilisés sans autre purification. Une chromatographie mince (CCM) a été réalisée en utilisant des plaques pré-revêtues (feuille d'aluminium, gel de silice 60 F254 Merck, 0,25 mm). Du gel de silice Merck 60 (230-400 mesh) a été utilisé pour la chromatographie flash. Les rotations optiques ont été déterminées sur EuromexPolarimeter PM. 5400 (polarimètre de type Mitscherlich).

Tous les spectres RMN ^{13}C à 300 MHz et 75 MHz ont été passés sur un spectromètre RMN Bruker AC 300. Les spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été enregistrés en utilisant CHCl_3 comme standard interne; Les spectres infrarouges ont été enregistrés en utilisant un spectromètre Perkin-Elmer 783 équipé d'une station de données PE 600.

2.2. Procédures générales de biotransformations:

Mélange réactionnel typique de (0,02 mole) de cétone appropriée 1a à 2% (W / V) de glucose ou d'i-PrOH (dans le cas des cétones solides), 20 ml de tampon phosphate (pH = 6,5) ont été ajoutés à 25 g de plantes cultivées suspension dans 80 ml d'eau désionisée. Le mélange réactionnel a été agité dans un agitateur incubateur orbital (150 tr / min) à 30 ° C pendant 2 jours. L'avancement de la réaction a été contrôlé par CCM. Les morceaux de plantes ont ensuite été éliminés par filtration, lavés avec de l'eau déionisée et le filtrat a été extrait avec de l'éther de pétrole (3 x 100 ml). La fraction d'éther de pétrole a été séchée sur anhydre (MgSO_4) et le solvant a été évaporé pour obtenir le produit final. Ensuite, le rendement chimique et l'énantiosélectivité ont été déterminés. Chaque expérience a été répétée parallèlement au moins trois fois. Ensuite, la valeur moyenne et les écarts-types ont été donnés.

Le produit a été identifié en comparant leurs données avec celles d'échantillons authentiques sur CCM, par spectres IR et ^1H NMR. La présence d'un groupe alcoolique dans le produit final a été chimiquement confirmée par un test au chlorure d'acétyle.

2.3. Détermination de l'activité optique du chiral des produits:

Les propriétés optiques des produits obtenus à partir de méthode du prochiral ont été étudiés à l'aide d'un polarimètre. Solution C% d'alcools chiraux dans un solvant approprié (méthanol ou

chloroforme) a été préparée et introduit dans le tube polarimètre. Les valeurs de rotation optique ont été déterminées individuellement pour le produit de chacun des substrats prochiraux. Des valeurs de rotation spécifiques sont ensuite calculées à l'aide de la relation (éq. 1).

$$\text{specificrotation} = \frac{\alpha}{l \times c} \quad (1)$$

Où,

- α = angle de rotation
- l = longueur du tube polarimètre (1dm)
- c = concentration de la solution (g/ml)

D'autres parts les excès énantiomériques des produits chiraux sont déterminés par l'équation (éq. 2)

$$ee\% = \frac{\text{Rotation spécifique observée}}{\text{Rotation spécifique de l'énantiomère pur}} \times 100 \quad (2)$$

2.4. Biocatalyseurs :

La plante étudiée *Pergularia tomentosa* L. fraîche a été collectée dans le désert de Negrine-Tébessa-Algérie. Pour augmenter le contact du substrat avec le biocatalyseur, la pulpe externe des plantes a été retirée et le reste a été soigneusement coupé en petits morceaux fins (tranche d'environ 1 cm de long).

2.5. Synthèse des alcools chiraux phénylethanol 1b

L'alcool chiral phénylethanol 1b a été synthétisé par la réduction de l'acétophénone 1a correspondante en utilisant *Pergulariatomentosa* L. comme biocatalyseurs.

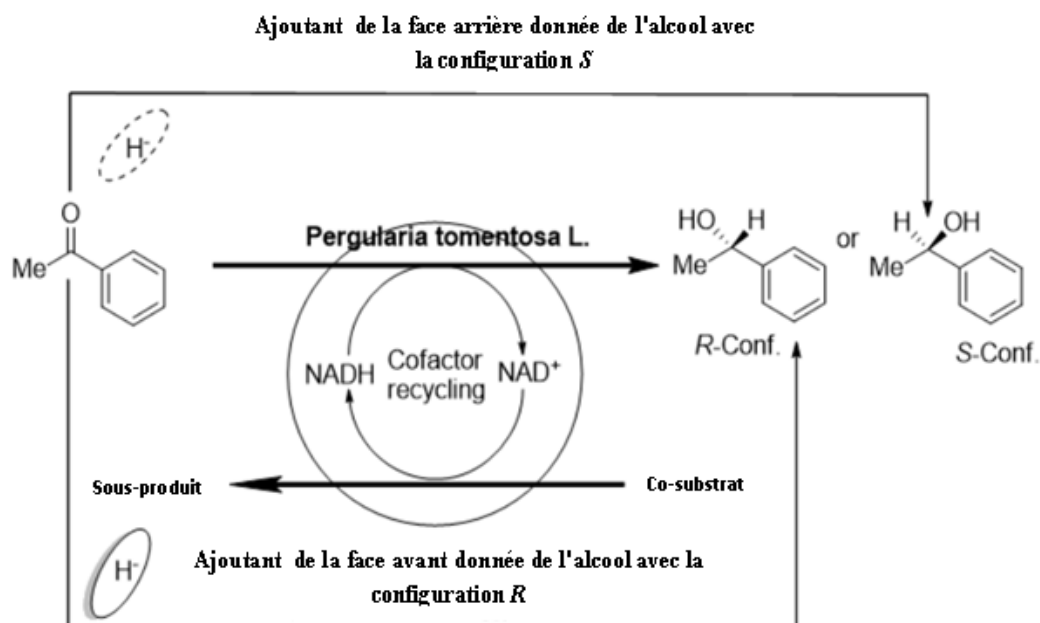


Figure IV-03: Réduction asymétrique des acétophénones catalysée par les tissus végétaux.

[Tapez un texte]

CH V Résultats et discussion

1. Cribelage phytochimique

Les résultats des analyses visant à détecter certains groupes chimiques associés aux effets thérapeutiques, réalisées sur les poudres provenant des différentes parties de la plante étudiée, sont récapitulés dans le tableau V-1. Les analyses ont révélé la présence de flavonoïdes, tanins, polyphénols et alcaloïdes dans toutes les parties de la plante (Tableau V-1).

Tableau V-1 : Résultats d'analyses phytochimique de *Pergularia Tomentosa* L.

Groupes chimiques	Feuilles	Tiges	Racines
Flavonoïdes	+++	+	++
Tanins	++	++	+
Polyphénols	+++	+	+
Alcaloïdes	+	+	+
cardionolides	++	++	-
saponines	++	-	+
stroïdes	+	-	-
Polyterpènes	+++	+++	++

Précipité ou coloration : (très abondant : +++ ; abondant : ++ ; moyen : +, louche : -).

Les tests de caractérisation cardionolides et saponines se sont révélés positifs dans tous les extraits pour différentes parties de la plante testées, à l'exception de racines et des tiges successivement. Nous enregistrons aussi l'abondance des stroïdes dans les tiges et les racines des extraits testés.

En outre, on observe que la poudre des feuilles de la plante étudiée se présente avec toutes les substances actives testées tel que **Flavonoïdes**, **Tanins**, **Polyphénols**, **Alcaloïdes**, cardionolides, saponines, stroïdes, et **Polyterpènes**.

Les principes actifs mis en évidence par le criblage phytochimique dans les extraits des différentes parties de la plante analysée expliqueront en partie les indications thérapeutiques des

Les préparations traditionnelles à base de cette plante sont soutenues par de nombreux exemples issus d'études scientifiques référencées dans la littérature, tels que ceux de Hosseini et al. (2019), Belmabrouk et al. (2022) et Sweidan et al. (2022).

Les polyphénols, présents dans cette plante, ont un effet de rétention du potassium, ce qui leur confère une activité diurétique (Hayashi, Bizerra, et Junior 2014). Les flavonoïdes, quant à eux, sont réputés pour leurs propriétés antioxydantes (Shen et al. 2022). En plus de leur pouvoir antioxydant, ils sont également connus pour leurs effets antiulcéreux, antitumoraux, antispasmodiques, anti-sécrétoires et anti-diarrhéiques (Santos et Silva 2020), ainsi que pour leurs vertus antiallergiques, anti-inflammatoires, hypotensives, et leur capacité à protéger contre le cancer et la cataracte (Bruneton 1993). De plus, ils ont été associés à des propriétés aphrodisiaques (Guo et al. 2019).

Selon Iserin, Masson, et Kedellini (2001), les tanins présents dans cette plante sont utiles pour lutter contre les infections et réguler les sécrétions excessives, comme dans le cas de la diarrhée. Leurs effets antiseptiques et leur capacité à favoriser le renouvellement des tissus pourraient expliquer leur utilisation traditionnelle dans le traitement des plaies. Les tanins ont également des propriétés similaires à la vitamine P, renforcent les vaisseaux sanguins et favorisent l'accumulation de vitamine C dans l'organisme (Lazurevskii, Terntieva, et Shamshurine 1966). Leurs propriétés vasoconstrictrices sur les petits vaisseaux suggèrent l'utilisation de ces espèces pour le traitement de l'anémie et des hémorroïdes, selon les praticiens traditionnels (Bruneton 1993).

Les saponosides présents dans cette plante ont des effets cicatrisants, tandis que les stérols et les polyterpènes présentent des propriétés bactéricides (Lazurevskii, Terntieva, et Shamshurine 1966).

L'étude ethnobotanique a révélé une richesse socioculturelle et une diversité des pratiques phytothérapeutiques dans la région de Negrine. Cette plante est principalement utilisée dans le traitement des affections digestives, dermatologiques et même neurologiques. Les parties feuillées sont les plus utilisées pour préparer les remèdes à base de plantes, sous forme d'extraits aqueux tels que les décoctions, infusions ou macérations, et plus rarement sous forme de poudre. Ces taxons peuvent être utilisés seuls ou associés à d'autres ingrédients ou plantes.

La diversité des métabolites secondaires présents dans cette plante justifie leur utilisation en phytothérapie traditionnelle, un savoir populaire considéré comme un héritage inestimable. Ces connaissances pourraient constituer une base de données précieuse pour les futures

recherches en phytochimie, dans le but d'identifier de nouveaux principes actifs naturels exploitables en phytopharmacologie.

2. Composition phytochimique

2.1. Composition de plante étudiée en éléments minéraux

Le Sahara algérien est un environnement où les conditions climatiques sont particulièrement difficiles. Dans cet écosystème caractérisé par des pluies rares et imprévisibles ainsi que par des températures élevées, de nombreuses ressources végétales sont exposées à divers stress environnementaux tels que les températures extrêmes, la salinité, la sécheresse, les rayons UV, etc. Ces conditions induisent un stress oxydatif. Les espèces végétales présentes dans cette région ont développé divers mécanismes d'adaptation pour faire face à ces conditions extrêmes, notamment la biosynthèse d'osmolytes et d'antioxydants.

Dans cette étude, les marqueurs physiologiques et biochimiques du stress ont été analysés dans l'extrait de la partie aérienne de *Pergularia Tomentosa*, prélevée dans un écosystème aride du Sahara nord-est algérien.

Les résultats de l'analyse des solutés inorganiques sont répertoriés dans le tableau V-2. L'espèce étudiée présente un statut ionique comparable évalué à 4214,37 $\mu\text{mol/g}$ de matière sèche. Elle se caractérise par des concentrations élevées de sodium et de chlorure, ainsi que des concentrations faibles de calcium, estimées à $(1717,41 \pm 401,48$ et $1854,45 \pm 763,94$ $\mu\text{mol/g}$ de matière sèche) respectivement. Les sulfates sont également présents en quantités comparables, soit $432,54 \pm 158,27$ $\mu\text{mol/g}$ de matière sèche.

La capacité de nos plantes à accumuler de grandes quantités de Na^+ et Cl^- dans leurs parties aériennes est une stratégie spécifique d'adaptation aux conditions contraignantes des écosystèmes arides. Cela implique nécessairement la mise en place d'un mécanisme de compétition ionique et de compartimentation vacuolaire. Ainsi, l'ajustement osmotique apparaît comme l'un des facteurs essentiels pour assurer la survie des plantes en conditions de déficit hydrique (Rathinasabapathi 2000).

Les ions minéraux jouent un rôle important dans les relations hydriques des plantes adaptées à la sécheresse, car ils sont nécessaires pour abaisser le potentiel hydrique. Ces ions contribuent à environ 60 à 70% de l'osmolarité, ce qui en fait les principaux contributeurs au potentiel osmotique et à son ajustement (Paleg et Aspinall 1981).

Tableau V-2 : Contenus inorganiques de plante étudiée

Composé	Concentration molaire ($\mu\text{mol/ g de MS}$)		
Sodium	1717.41±	401.48	a
Potassium	283.77±	20.73	a
Calcium	86.07±	8.69	a
Chlorure	1694.58±	42.29	a
Sulfate	432.54±158.27		a
Σ Solutés inorganiques	4214.37		

2.2. Contenu phénoliques de plante étudiée

Les polyphénols sont des composés naturels largement répandus dans le règne végétal. En raison de leurs effets bénéfiques sur la santé, leur importance croissante a motivé leur sélection pour l'évaluation des espèces étudiées.

2.2.1. Rendements d'extraits bruts en composé phénolique

Pour évaluer l'efficacité d'une technique d'extraction, la mesure conventionnelle est le rendement d'extraction, qui estime la quantité de molécules extraites par rapport à la quantité initiale de matériau. Les résultats des rendements massiques des extraits bruts sont présentés dans le tableau V-3.

Tableau V-3 : Aspects, couleurs et rendements d'extrait bruts de la plantes étudiée.

Espèces	Solvant	Aspect	Couleur	Rendement (%)
<i>Pergularia Tomentosa</i>	Ethanol	Pâteux	Marron foncé	36.12

Les observations sur les rendements d'extraction (Tableau V-3) indiquent que le éthanol aqueux à 70% présente le meilleur rendement d'extraction, avec un pourcentage de 36,12%. De plus, l'ajout de 30% d'eau distillée aux solvants purs améliore leur pouvoir extracteur (Mohammedi et Atik, 2011). La présence d'eau, qui a un moment dipolaire plus élevé que celui des alcools, entraîne la déstabilisation des parois cellulaires. Cela permet au solvant de pénétrer plus profondément dans la matrice végétale et d'entrer en contact avec une plus

grande quantité de soluté, favorisant ainsi l'extraction (Penchev, Angelov et Condoret, 2010). De plus, un rapport d'au moins 70% de solvant est nécessaire pour inhiber l'activité des polyphénols oxydases, des enzymes qui sont impliquées dans l'oxydation des polyphénols et conduisent au phénomène de brunissement (Chirinos et al., 2007).

3. Activités antibactériennes :

Dans cette étude on a évalué l'activité antibactérienne de quatre extraits différents de la plante *Pergularie tomentosa* (Extrait de dichlorométhane , Extrait d'acétate d'éthyle, Extrait de butanol, et Extrait EtOH/H₂O) contre cinq souches bactérienne (*Escherichia coli* ATCC11303, *Bacillus cereus* ATCC10987, *Bacillus cereus* ATCC14579, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Salmonella* ATCC700623).

Les résultats retrouvés ont montré une activité bactérienne significative contre toutes les bactéries testées. En effet, les quatre extraits différents de la plante *Pergularie tomentosa* ont une bonne activité antibactérienne contre les souches testées.

La variation de diamètre d'inhibition en fonction de la concentration (5000, 1000, 800,600 et 400 µg/ml) d'extrait a été étudiée en deuxième partie. Les résultats trouvés a montré l'augmentation de diamètre d'inhibition avec l'augmentation de concentration de tous les extraits contre les souche bactérienne testées.

La méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton (antibiogramme) est utilisée pour calculer le diamètre d'inhibitions étudié.

3.1. Diamètre d'inhibition sur *Salmonella* ATCC700623 :

Les résultats de l'influence de la concentration pour les différents extraits de la plantes étudiées *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition; en utilisant la souche bactérien *Salmonella* ATCC700623 ; sont enregistrés dans le tableau V-4.II. Il résume que les différents extraits ont une activité bactérienne positive contre la souche bactérie testée avec des diamètres d'inhibition différents.

Tableau V-4 : Diamètre d'inhibition sur *Salmonello ATCC700623* des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Concentration d'extraits de plante ($\mu\text{g/ml}$)		Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
Extrait de dichlorométhane	400	-
	600	-
	800	-
	1000	6
	5000	7
Extrait d'acétate d'éthyle	400	-
	600	-
	800	8
	1000	8
	5000	8
Extrait de butanol	400	-
	600	-
	800	-
	1000	6
	5000	8
Extrait EtOH/H ₂ O	400	-
	600	-
	800	-
	1000	6
	5000	8

Dans la figure V-1 on observe que l'activité antibactérienne est positive pour les plus grandes concentrations de 5000 $\mu\text{g/ml}$ et 1000 $\mu\text{g/ml}$, en revanche pour la concentration de 800 $\mu\text{g/ml}$ une seule activité positive a été enregistrée avec un diamètre d'inhibition de 8 mm pour l'extrait d'acétate d'éthyle. Les autres concentrations ont été révélées une activité négative. En générale le diamètre d'inhibition testé par la méthode de diffusion sur disque augmente avec

L'augmentation de concentration de chaque extrait, il est varié entre 6 jusqu'à 8 mm des concentrations, 800, 1000 et 5000 $\mu\text{g/ml}$.

Le plus grand diamètre d'inhibition de 8 mm a été révélé pour les trois extraits d'acétate d'éthyle (pour les concentrations 800, 1000, et 5000 $\mu\text{g/ml}$), Extrait de butanol et Extrait EtOH/H₂O pour une concentration de 5000 $\mu\text{g/ml}$.

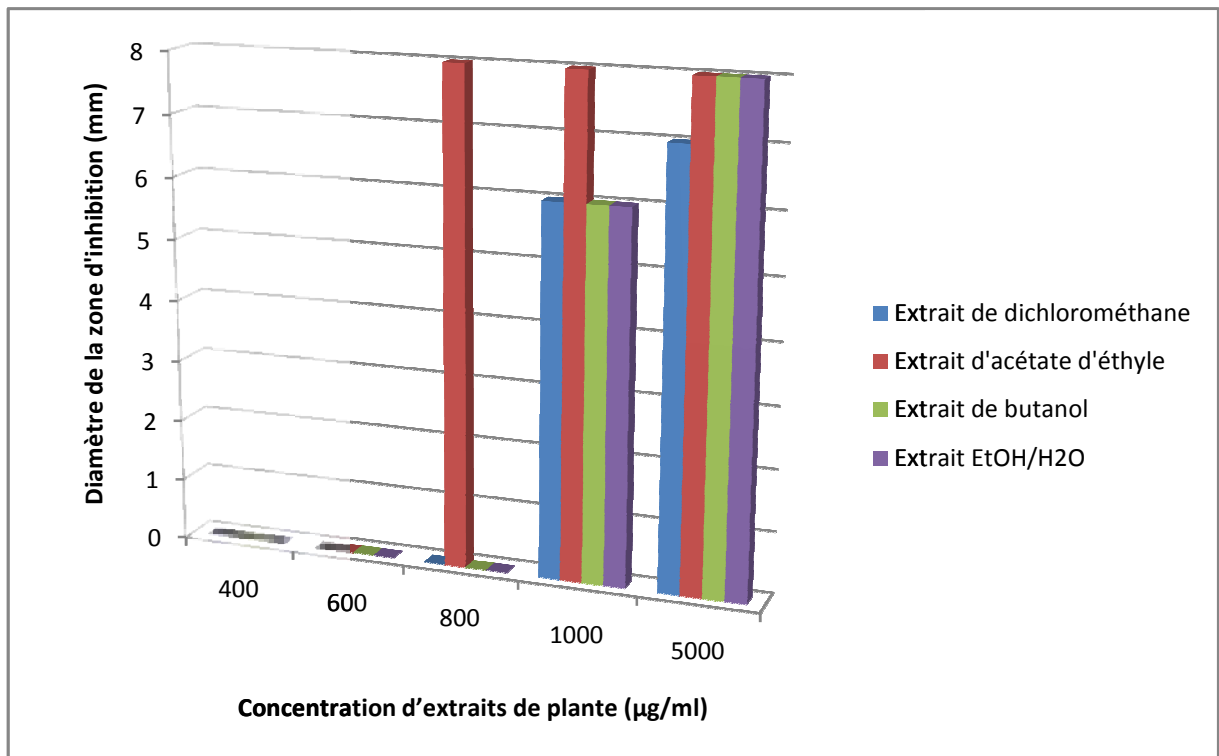


Figure V-1: L'influence de la concentration des extraits de *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition sur *Salmonello ATCC700623*.

3.2. Diamètre d'inhibition sur *Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853* :

Les résultats de l'influence de la concentration pour les différents extraits de la plantes étudiées *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition; en utilisant la souche bactérien *Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853* ; sont enregistrés dans le tableau V-5.II. Il résume que les différents extraits ont une activité bactérienne positive contre la souche bactérie testée avec des diamètres d'inhibition différents.

Tableau V-5: Diamètre d'inhibition sur *Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853* des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Concentration d'extraits de plante ($\mu\text{g/ml}$)		Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
Extrait de dichlorométhane	400	-
	600	6
	800	7
	1000	7
	5000	7
Extrait d'acétate d'éthyle	400	-
	600	-
	800	-
	1000	6
	5000	6
Extrait de butanol	400	-
	600	-
	800	-
	1000	6
	5000	6
Extrait EtOH/H₂O	400	-
	600	7
	800	8
	1000	8
	5000	8

Dans la figure V-2 on observe que l'activité antibactérienne est positive pour les plus grandes concentrations de 5000 $\mu\text{g/ml}$ et 1000 $\mu\text{g/ml}$, en revanche pour la concentration de 600 et 800 $\mu\text{g/ml}$ seulement deux activités positive ont été enregistrées avec un diamètre d'inhibition varie de 6 jusqu'à 8 mm pour les extraits de dichlorométhane et EtOH/H₂O. Les autres concentrations ont été révélées une activité négative. En générale le diamètre d'inhibition testé par la méthode de diffusion sur disque augmente avec l'augmentation de concentration de chaque extrait, il est varié entre 6 jusqu'à 8 mm des concentrations, 5000, 1000, 800 et 600 $\mu\text{g/ml}$.

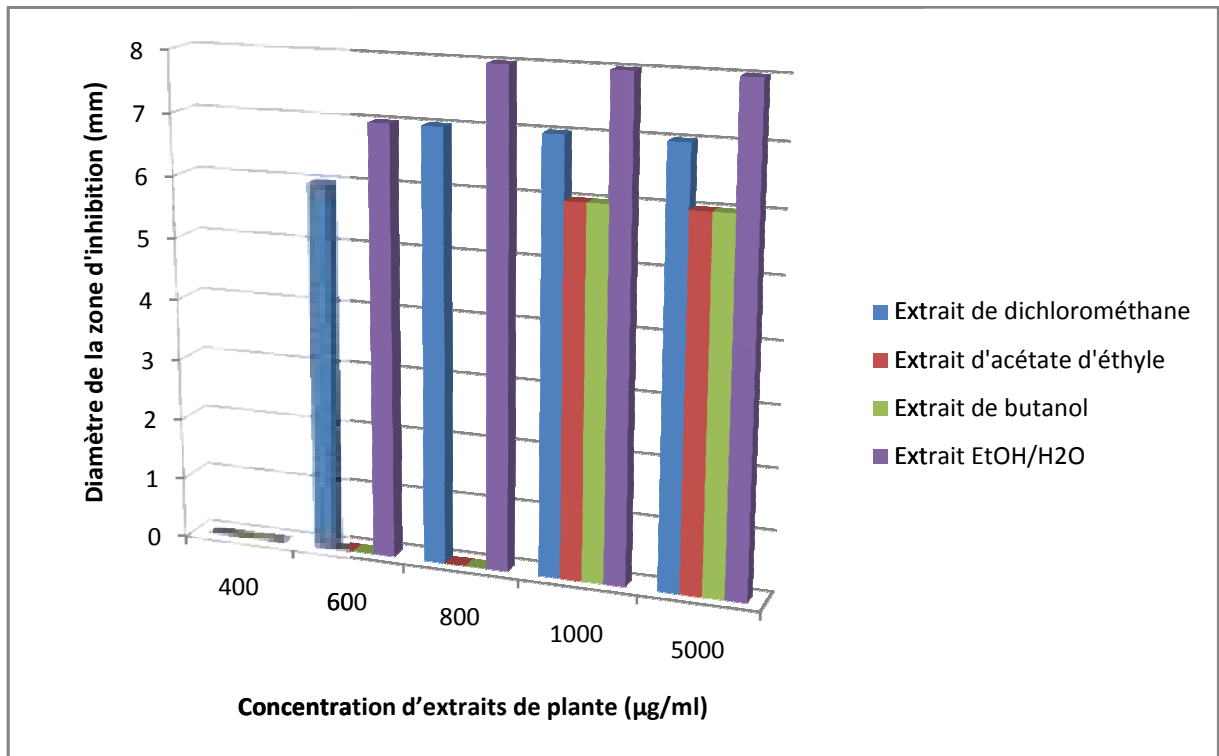


Figure V-2: L'influence de la concentration des extraits de *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition sur *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 .

3.3. Diamètre d'inhibition sur *Escherichia coli* ATCC11303 :

Les résultats de l'influence de la concentration pour les différents extraits de la plantes étudiées *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition; en utilisant la souche bactérien *Escherichia coli* ATCC11303; sont enregistrés dans le tableau V-6.II. Il résume que les différents extraits ont une activité bactérienne positive contre la souche bactérie testée avec des diamètres d'inhibition différents.

Tableau V-6: Diamètre d'inhibition sur *Escherichia coli* ATCC11303 des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Concentration d'extraits de plante (µg/ml)		Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
Extrait de dichlorométhane	400	-
	600	-
	800	-

	1000	8
	5000	9
Extrait d'acétate d'éthyle	400	-
	600	6
	800	7
	1000	7
	5000	9
Extrait de butanol	400	-
	600	-
	800	-
	1000	8
	5000	10
Extrait EtOH/H₂O	400	-
	600	-
	800	-
	1000	7
	5000	8

Dans la figure V-3 on observe que l'activité antibactérienne est positive pour les plus grandes concentrations de 5000 $\mu\text{g/ml}$ et 1000 $\mu\text{g/ml}$, en revanche pour la concentration de 600 et 800 $\mu\text{g/ml}$ une seule activité positive a été enregistrée avec un diamètre d'inhibition 6 et 8 mm successivement pour l'extrait d'acétate d'éthyle. Les autres concentrations ont été révélées une activité négative. En générale le diamètre d'inhibition testé par la méthode de diffusion sur disque augmente avec l'augmentation de concentration de chaque extrait, il est varié entre 6 jusqu'à 10 mm des concentrations, 5000, 1000, 800 et 600 $\mu\text{g/ml}$.

Une activité antibactérienne significative a enregistré pour l'extrait de butanol à une concentration de 5000 $\mu\text{g/ml}$ de diamètre d'inhibition 10 mm, suivi par un diamètre de 9 mm pour l'extrait de dichlorométhane et l'extrait d'acétate d'éthyle à une concentration de 5000 $\mu\text{g/ml}$.

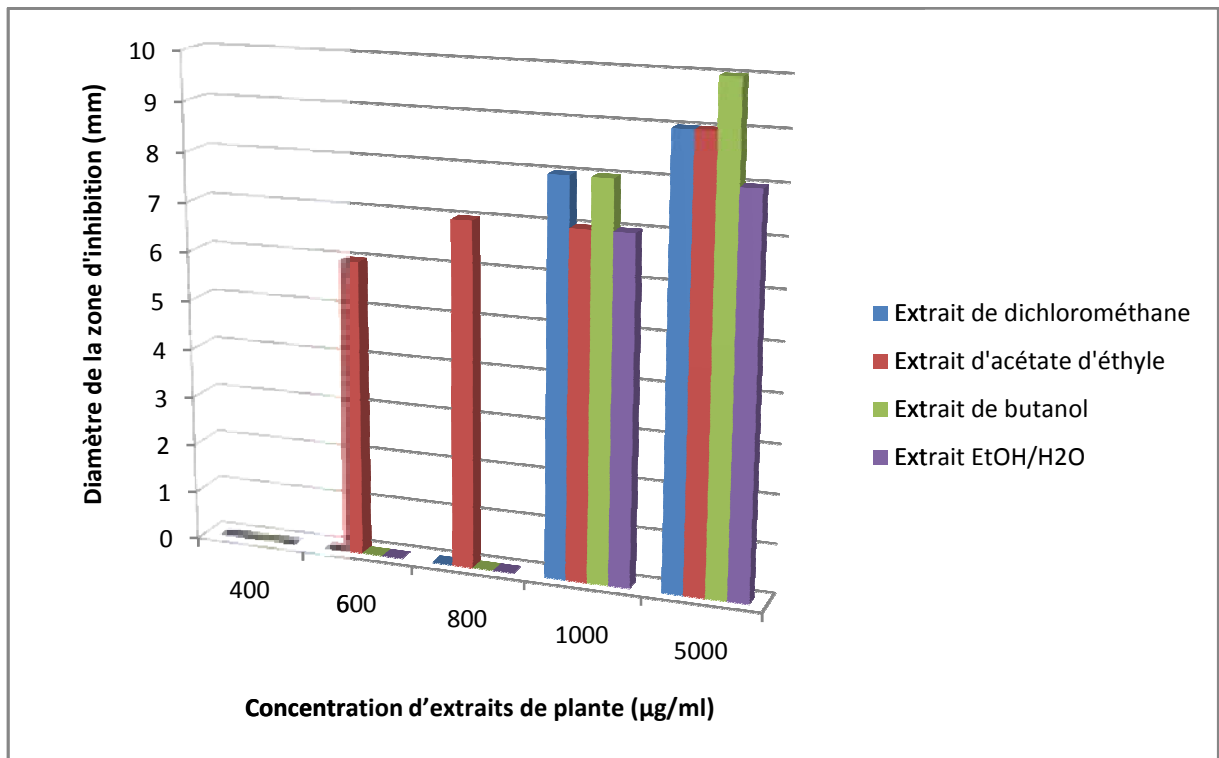


Figure V-3: L'influence de la concentration des extraits de *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition sur *Escherichia coli* ATCC1130.

3.4. Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC10987

Les résultats de l'influence de la concentration pour les différents extraits de la plantes étudiées *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition; en utilisant la souche bactérien *Bacillus cereus* ATCC10987; sont enregistrés dans le tableau V-7.II. Il résume que les différents extraits ont une activité bactérienne positive contre la souche bactérie testée avec des diamètres d'inhibition différents.

Tableau V-7: Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC10987 des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Concentration d'extraits de plante (µg/ml)		Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
Extrait de dichlorométhane	400	-
	600	-
	800	-
	1000	7

	5000	7
Extrait d'acétate d'éthyle	400	-
	600	-
	800	7
	1000	9
	5000	16
Extrait de butanol	400	-
	600	-
	800	7
	1000	7
	5000	7
Extrait EtOH/H₂O	400	-
	600	-
	800	-
	1000	7
	5000	9

Dans la figure V-4 on observe que l'activité antibactérienne est positive pour les plus grandes concentrations de 5000 µg/ml et 1000 µg/ml. En revanche pour la concentration de 800 µg/ml seulement deux activités positive a été enregistrée avec un diamètre d'inhibition 7 mm pour les deux extraits d'acétate d'éthyle et butanol. Les autres concentrations ont été révélées une activité négative. En générale le diamètre d'inhibition testé par la méthode de diffusion sur disque augmente avec l'augmentation de concentration de chaque extrait, il est varié entre 6 jusqu'à 16 mm des concentrations, 5000, 1000, 800 µg/ml.

Une activité antibactérienne maximale a enregistré pour l'extrait d'acétate d'éthyle à une concentration de 5000 µg/ml de diamètre d'inhibition 16 mm, suivi par un diamètre de 9 mm pour l'extrait d'EtOH/H₂O à une concentration de 5000 µg/ml et l'extrait d'acétate d'éthyle à une concentration de 1000 µg/ml.

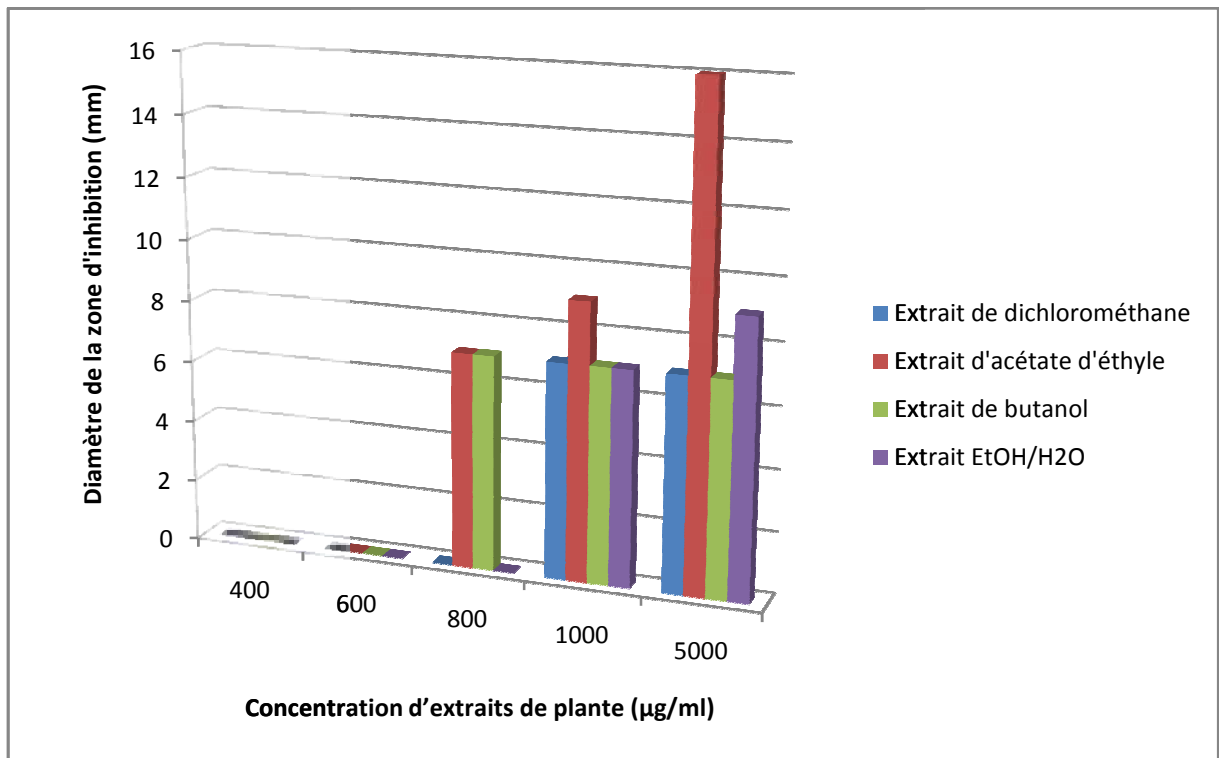


Figure V-4: L'influence de la concentration des extraits de *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC10987.

3.5. Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC14579

Les résultats de l'influence de la concentration pour les différents extraits de la plantes étudiées *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition; en utilisant la souche bactérien *Bacillus cereus* ATCC14579; sont enregistrés dans le tableau V-8. Il résume que les différents extraits ont une activité bactérienne positive contre la souche bactérie testée avec des diamètres d'inhibition différents.

Tableau V-8: Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC14579 des extraits de *Pergularie tomentosa*.

Concentration d'extraits de plante (µg/ml)		Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
Extrait de dichlorométhane	400	-
	600	-
	800	-
	1000	6

	5000	6
Extrait d'acétate d'éthyle	400	-
	600	-
	800	-
	1000	8
	5000	10
Extrait de butanol	400	-
	600	-
	800	-
	1000	6
	5000	6
Extrait EtOH/H2O	400	-
	600	-
	800	-
	1000	7
	5000	7

Dans la figure V-5 on observe que l'activité antibactérienne est positive pour les plus grandes concentrations de 5000 $\mu\text{g/ml}$ et 1000 $\mu\text{g/ml}$. En revanche pour Les autres concentrations ont été révélées une activité négative. En générale le diamètre d'inhibition testé par la méthode de diffusion sur disque augmente avec l'augmentation de concentration de chaque extrait, il est varié entre 6 jusqu'à 10 mm des concentrations, 5000, 1000 $\mu\text{g/ml}$.

Une activité antibactérienne significative a enregistré pour l'extrait d'acétate d'éthyle à une concentration de 5000 $\mu\text{g/ml}$ de diamètre d'inhibition 10 mm, suivi par un diamètre de 8 mm pour le meme extrait à une concentration de 1000 $\mu\text{g/ml}$.

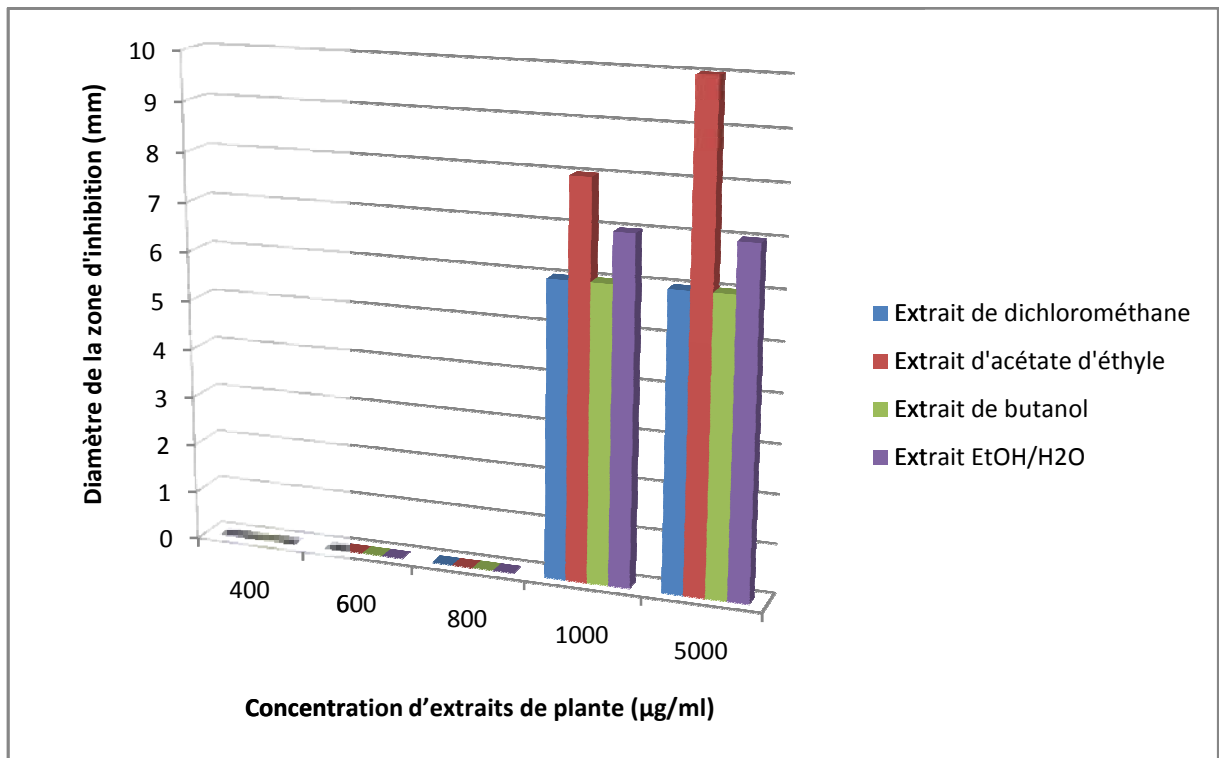


Figure V-5: L'influence de la concentration des extraits de *Pergularie tomentosa* sur le diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC14579.

Généralement, les quatre extraits de cette plante sont plus ou moins efficaces vis-à-vis des bactéries testées et les extraits d'acétate d'éthyle sont plus puissants que les extraits de butanol, de dichlorométhane et d'éther diéthylique.

4. Etude l'effet Synergique d'antibiotiques et d'extrait EtOH/H₂O :

Récemment l'utilisation des différents extraits des plantes en synergie avec les antibiotiques donne de nouvelle solution pour le problème de résistance bactériennes aux antibiotiques et ainsi améliorer l'efficacité de ces derniers. En se basant sur les résultats ci-dessus très encourageants obtenus avec les extraits de la plante étudiée, leur synergie avec des antibiotiques standards a été étudiée.

Dans cette étude la synergie d'action a été évaluée entre l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* et quatre type d'antibiotique tel que : Amoxicilline/acide clavulanique (AMC), Ciprofloxacine (CIP), rifampicine (RA), et triméthoprime – sulfaméthoxazole (SXT) contre cinq espèces bactériens (*Escherichia coli* ATCC11303, *Bacillus cereus* ATCC10987,

Bacillus cereus ATCC14579, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Salmonella* ATCC700623).

La méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton (antibiogramme) est utilisée pour calculer le diamètre d'inhibitions étudié.

4.1. Diamètre d'inhibition contre *Salmonella* ATCC700623 :

Le tableau V-9 montre que de cette étude ont pu vérifier que le résultat d'effet synergique est efficace par la combinaison des deux antibiotiques avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée contre *Salmonella* ATCC700623.

Tableau V-9 : Résultats d'effet d'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante contre *Salmonella* ATCC700623.

Type d'antibiotique	Diamètre d'inhibitions en mm			
	AMC	CIP	SXT	RA
Antibiotique pure	22	21	24	19
Antibiotique avec l'extrait	24	24	21	15

Dans la figure VI-6, on observe un bon résultat de la synergie d'action contre *Salmonella* ATCC700623 pour l'association l'extrait de la plante étudiée avec les deux antibiotiques AMC, et CIP. Le meilleur effet synergique a été enregistré avec la combinaison de l'extrait et la ciprofloxacine.

L'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa*, et les antibiotiques AMC, et CIP ont un large spectre antibactérien contre *Salmonella* ATCC700623. Cependant la combinaison entre l'extrait et les antibiotiques augmente cette activité contre la souche testée, en effet le diamètre d'inhibition produit à l'association passe de 22 à 24 mm pour AMC et de 21 à 24 mm pour le CIP. Cette association pourrait être proposée afin de diminuer la résistance aux antibiotiques concernés.

Bacillus cereus ATCC14579, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 et *Salmonella* ATCC700623).

La méthode de diffusion en milieu gélosé Mueller-Hinton (antibiogramme) est utilisée pour calculer le diamètre d'inhibitions étudié.

1.1. Diamètre d'inhibition contre *Salmonella* ATCC700623 :

Le tableau V-9 montre que de cette étude ont pu vérifier que le résultat d'effet synergique est efficace par la combinaison des deux antibiotiques avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée contre *Salmonella* ATCC700623.

Tableau V-9 : Résultats d'effet d'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante contre *Salmonella* ATCC700623.

Type d'antibiotique	Diamètre d'inhibitions en mm			
	AMC	CIP	SXT	RA
Antibiotique pure	22	21	24	19
Antibiotique avec l'extrait	24	24	21	15

Dans la figure VI-6, on observe un bon résultat de la synergie d'action contre *Salmonella* ATCC700623 pour l'association l'extrait de la plante étudiée avec les deux antibiotiques AMC, et CIP. Le meilleur effet synergique a été enregistré avec la combinaison de l'extrait et la ciprofloxacine.

L'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa*, et les antibiotiques AMC, et CIP ont un large spectre antibactérien contre *Salmonella* ATCC700623. Cependant la combinaison entre l'extrait et les antibiotiques augmente cette activité contre la souche testée, en effet le diamètre d'inhibition produit à l'association passe de 22 à 24 mm pour AMC et de 21 à 24 mm pour le CIP. Cette association pourrait être proposée afin de diminuer la résistance aux antibiotiques concernés.

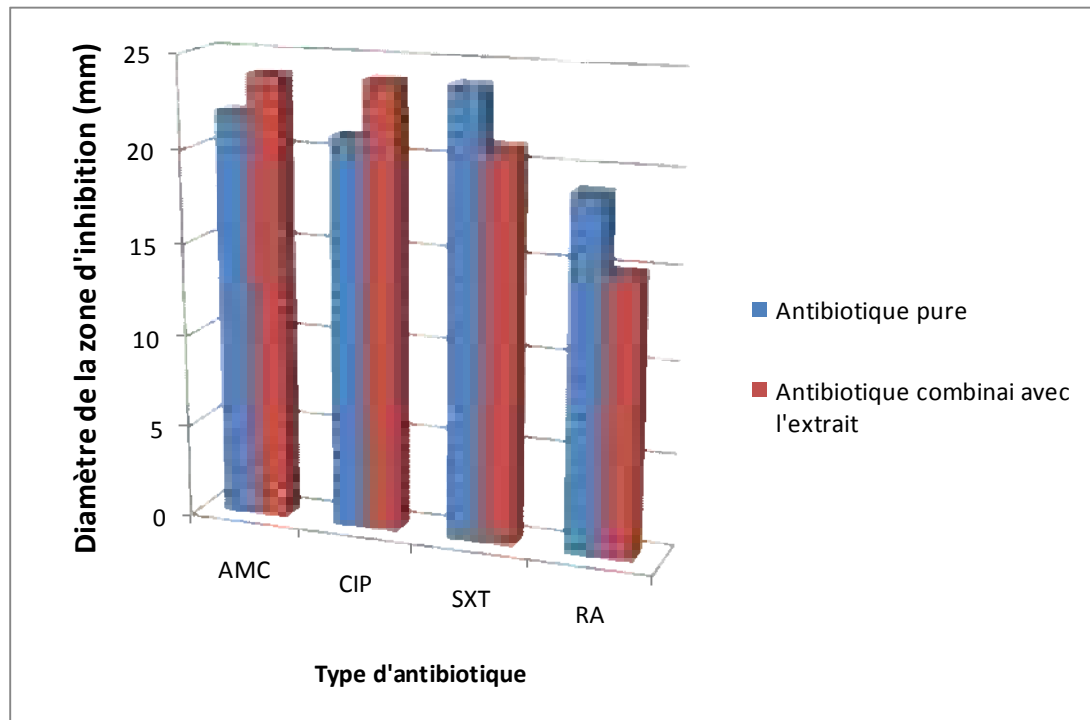


Figure V-6 : Effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Salmonello ATCC700623*.

1.2. Diamètre d'inhibition sur *Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853* :

Le tableau V-10 représente les résultats d'effet d'association d'extrais de la plante et quelques antibiotiques standard contre la souche *Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853*.

Cette étude a pu montrer l'efficacité d'effet synergique par la combinaison d'un seul antibiotique avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée.

Tableau V-10: Résultats d'effet d'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Pseudomoas aeruginosa ATCC 27853*.

Type d'antibiotique	Diamètre d'inhibitions en mm			
	AMC	CIP	SXT	RA
Antibiotique pure	29	40	20	7
Antibiotique avec l'extrait	25	36	25	7

Dans la figure VI-7, on observe une mauvaise efficacité de la synergie d'action qu'elle est trouvée à l'association d'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* avec tous les antibiotique standards tétés à l'exception de triméthoprime – sulfamétozazole.

L'interaction synergique d'extrait EtOH/H₂O de la plante et l'antibiotique standard triméthoprim – sulfaméthoxazole possède une activité antibactérienne, contre la souche *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, est plus grande que l'extrait pure ou l'antibiotique en seul. En effet le diamètre d'inhibition a été amélioré de 20 à 25 mm. L'association entre l'extrait et l'antibiotique standard SXT peut sembler être une bonne stratégie pour dépasser le problème de la résistance bactérienne et ainsi améliorer l'efficacité de cet agent.

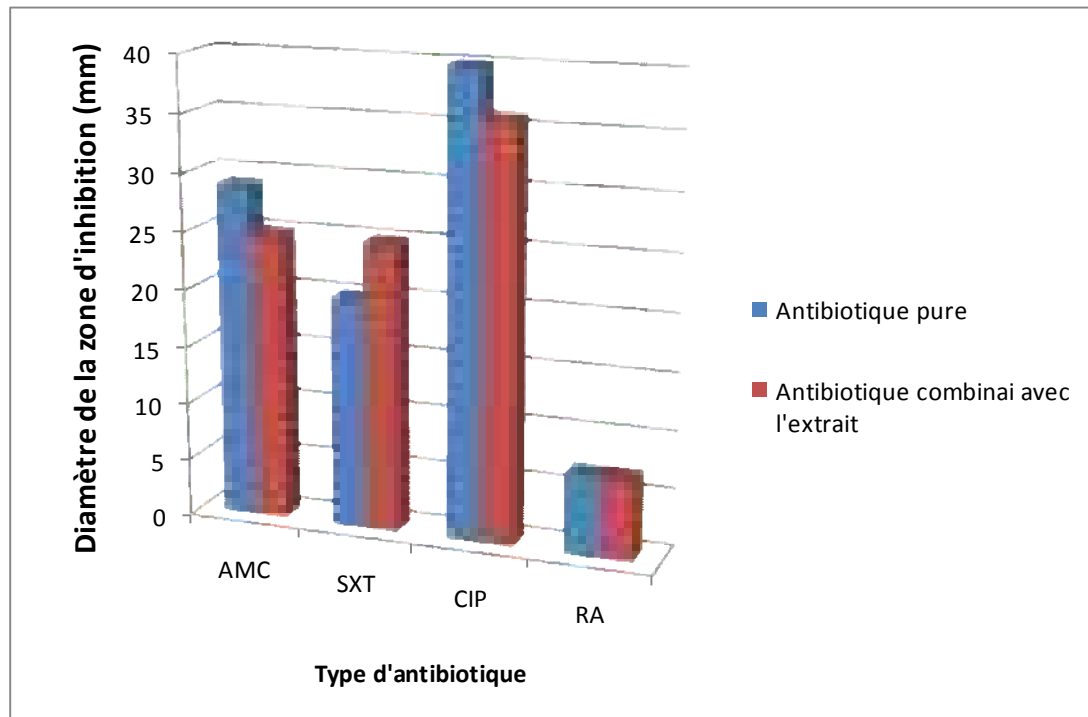


Figure V-7: Effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

1.3. Diamètre d'inhibition sur *Escherichia coli* ATCC1130 :

Le tableau V-10 regroupe les résultats trouvés d'une étude de l'activité antibactérienne et l'effet de l'association d'extrait de la plante *Pergularie tomentosa* et certains antibiotiques classiques.

L'effet synergique est vérifié par la combinaison d'un seul antibiotique avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée.

L'interaction synergique d'extrait EtOH/H₂O de la plante et l'antibiotique standard triméthoprimé – sulfaméthoxazole possède une activité antibactérienne, contre la souche *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, est plus grande que l'extrait pure ou l'antibiotique en seul. En effet le diamètre d'inhibition a été amélioré de 20 à 25 mm. L'association entre l'extrait et l'antibiotique standard SXT peut sembler être une bonne stratégie pour dépasser le problème de la résistance bactérienne et ainsi améliorer l'efficacité de cet agent.

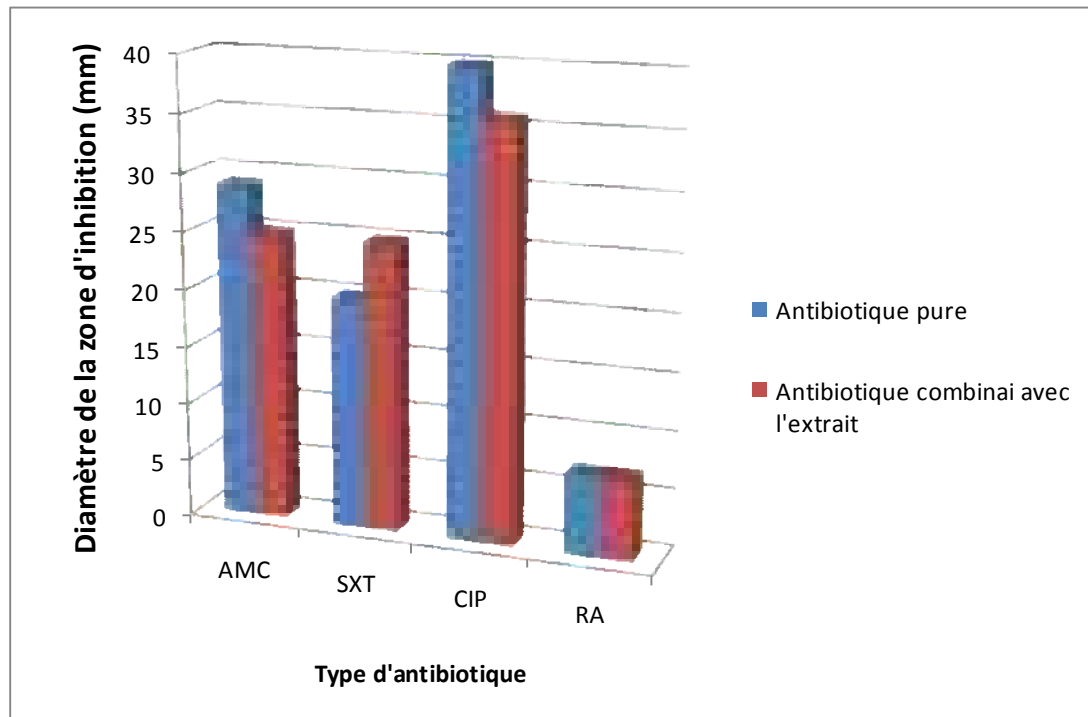


Figure V-7: Effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

1.1. Diamètre d'inhibition sur *Escherichia coli* ATCC1130 :

Le tableau V-10 regroupe les résultats trouvés d'une étude de l'activité antibactérienne et l'effet de l'association d'extrait de la plante *Pergularie tomentosa* et certains antibiotiques classiques.

L'effet synergique est vérifié par la combinaison d'un seul antibiotique avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée.

Tableau V-10: Résultats d'effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante contre *Escherichia coli* ATCC1130.

Type d'antibiotique	Diamètre d'inhibitions en mm			
	AMC	CIP	SXT	RA
Antibiotique pure	39	30	22	15
Antibiotique avec l'extrait	39	36	22	15

Dans la figure V-7, on observe un résultat positif de la synergie d'action produit par l'association l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée avec un seul antibiotique CIP contre la souche bactérienne *Escherichia coli* ATCC1130.

L'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testées augmentent l'activité antibactérienne surtout quand elles sont associées CIP. Cette association pourrait être proposée afin de diminuer la résistance aux antibiotiques concernés.

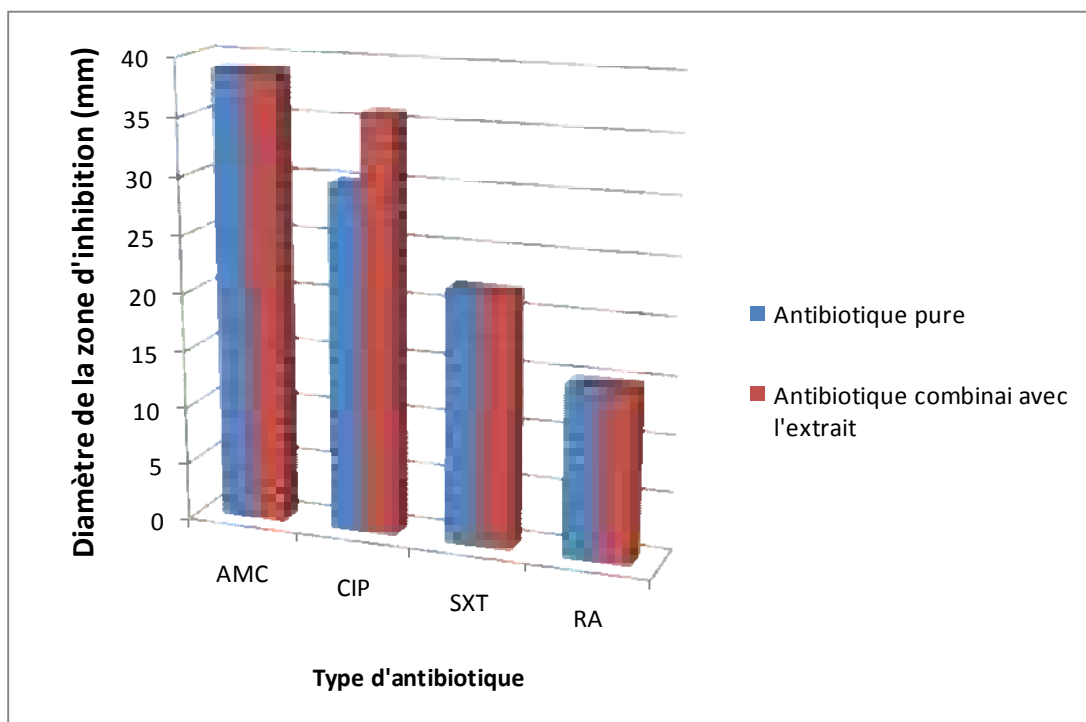


Figure V-7: Effet de l'association d'extraits EtOH/H₂O de la plante contre *Escherichia coli* ATCC1130.

1.2. Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC10987:

Le tableau V-11 expose que les résultats de cette étude ont pu montrer l'effet synergique de la combinaison des tous antibiotiques testés avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* étudié contre la souche *Bacillus cereus* ATCC10987.

Tableau V-11: Résultats d'effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Bacillus cereus* ATCC10987.

Type d'antibiotique	Diameter d'inhibitions en mm			
	AMC	CIP	SXT	RA
Antibiotique pure	15	20	30	7
Antibiotique avec l'extraï	16	24	35	9

Dans la figure V-8, on observe le résultat de la synergie d'action de l'association l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée et quelques antibiotiques standards contre la souche bactérienne *Bacillus cereus* ATCC10987.

L'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testées augmentent l'activité antibactérienne des antibiotiques choisi AMC, CIP,RA,et SXT. Cette association pourrait être proposée afin de diminuer la résistance aux antibiotiques concernés.

1.1. Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC10987:

Le tableau V-11 expose que les résultats de cette étude ont pu montrer l'effet synergique de la combinaison des tous antibiotiques testés avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* étudié contre la souche *Bacillus cereus* ATCC10987.

Tableau V-11: Résultats d'effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Bacillus cereus* ATCC10987.

Type d'antibiotique	Diameter d'inhibitions en mm			
	AMC	CIP	SXT	RA
Antibiotique pure	15	20	30	7
Antibiotique avec l'extraï	16	24	35	9

Dans la figure V-8, on observe le résultat de la synergie d'action de l'association l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée et quelques antibiotiques standards contre la souche bactérienne *Bacillus cereus* ATCC10987.

L'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testées augmentent l'activité antibactérienne des antibiotiques choisi AMC, CIP,RA,et SXT. Cette association pourrait être proposée afin de diminuer la résistance aux antibiotiques concernés.

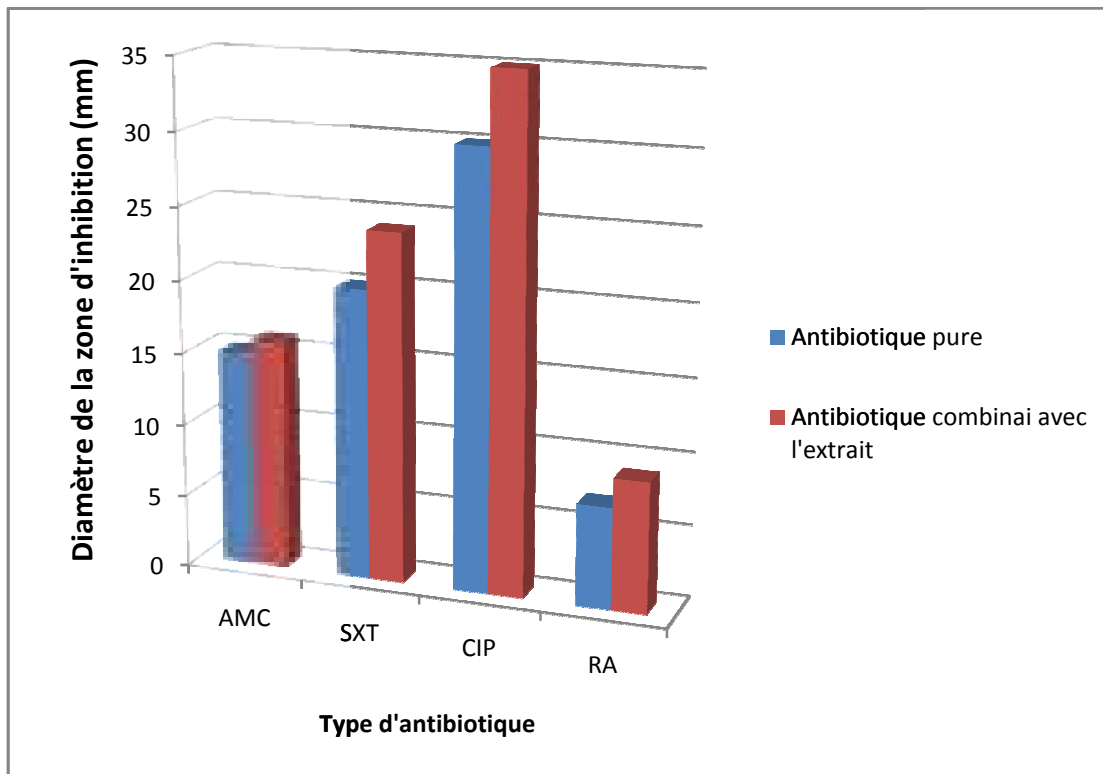


Figure V-8: Effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Bacillus cereus* ATCC10987.

1.2. Diamètre d'inhibition sur *Bacillus cereus* ATCC14579:

Le tableau V-12 montre que de cette étude ont pu montrer que l'effet synergique est vérifié par la combinaison des deux antibiotiques testés avec l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* étudié.

Tableau V-12: Résultats d'effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Bacillus cereus* ATCC14579.

Type d'antibiotique	Diamètre d'inhibitions en mm			
	AMC	CIP	SXT	RA
Antibiotique pure	18	30	-	17
Antibiotique avec l'extrait	16	33	-	20

Dans la figure V-9, on observe le résultat de la synergie d'action de l'association l'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testée / deux antibiotiques CIP et RA contre la souche bactérienne *Bacillus cereus* ATCC14579.

L'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* testées augmentent l'activité antibactérienne surtout quand elles sont associées CIP, et RA. Cette association pourrait être proposée afin de diminuer la résistance aux antibiotiques concernés.

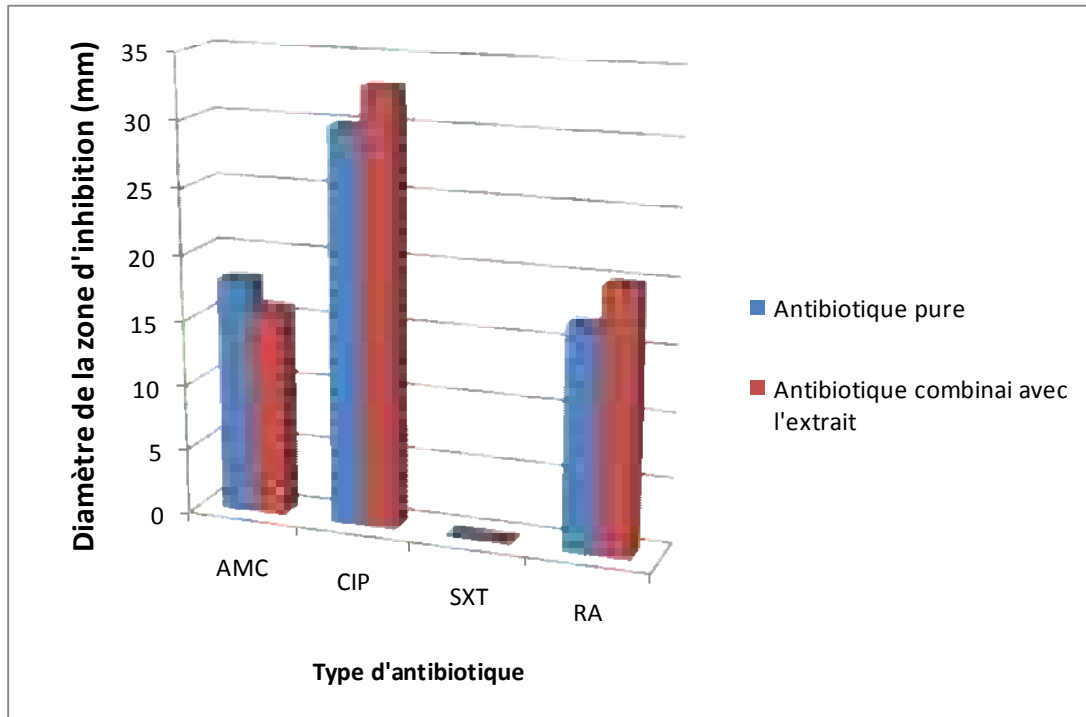


Figure V-9: Effet de l'association d'extrais EtOH/H₂O de la plante contre *Bacillus cereus* ATCC14579.

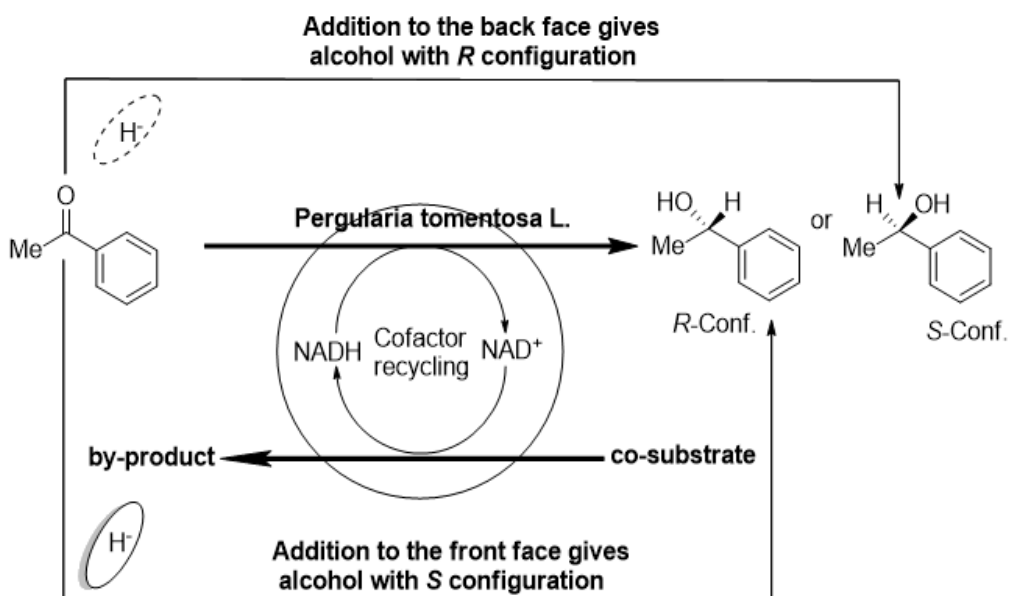
Les résultats de cette étude ont montrés que l'utilisation des antibiotiques en association avec L'extrait EtOH/H₂O de la plante *Pergularie tomentosa* renforce l'efficacité des traitements antibactériens et contribue à diminuer les résistances bactériennes.

2. Bioréduction d'acétophénone en utilisant la plante *Pergulariatomentosa* L.

Les transformations asymétriques impliquent invariablement la conversion de substrat à deux dimensions en un produit à trois dimensions.

Pour les cétones prochirales telles que la réduction de l'acétophénone présentée dans la figureVI-6, l'addition à la face arrière donne de l'alcool 1-phénol avec la configuration R, tandis que l'addition à la face avant donne de l'alcool avec S configuration. Le problème est bien sûr que les agents réducteurs les plus courants, tels que le borohydrure de sodium ou l'hydrure de lithium et d'aluminium, réagissent également facilement avec l'une ou l'autre face. La solution la plus évidente à ce problème consiste à utiliser une source d'hydrure qui est

elle-même énantiomériquement pure en principe, comme un réactif qui transfère l'hydrure à chaque face de la cétone à travers un état de transition diastéréoisomériquement distinct, ce qui donne au moins une chance de combattre une différence d'énergie, et la préférence pour l'ajout à un visage sur l'autre.



FigureV-10 : Réduction asymétrique des acétophénones catalysée par les tissus végétaux

De plus, les plantes sont des biocatalyseurs potentiels utilisés comme solution alternative à ce problème, car ils sont facilement disponibles sur les marchés et facilement manipulables, dans cette étude la plante *Pergulariatomentosa L.* a été sélectionné comme biocatalyseur.

2.1. Bioréduction d'acétophénone avec *Pergulariatomentosa L.*

Au cours du travail actuel, nous avons utilisé l'eau comme solvant pour la réduction des cétones avec de la plante *Pergulariatomentosa L.* L'avancement de la réaction est suivie chromatographie sur couche mince (CCM).

Nous avons évalué la plante *Pergulariatomentosa L.* choisi pour la réduction énantiosélective de cétones par transfert d'hydrure dans l'eau. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau VI-13.

Tableau VI-13 : Réduction des cétones avec la plante *Pergulariatomentosa L.* .

produit	le bio-catalyseur	Temps (h)	conv (%)	e.e (%)	conf
acétophénone	<i>Pergulariatomentosa L.</i>	48	37	53.3	R

L'acétophénone est un substrat modèle préféré des cétones simples et les cétones aromatiques pour une réaction asymétrique. L'acétophénone pourrait être réduite en 1-phényléthanol chiral avec une énantiosélectivité attrayante. Le rendement et ee trouvé par l'utilisation de la plante *Pergulariatomentosa L.* comme un biocatalyseur sont respectivement de 37 et 53,3% et la réaction a atteint l'équilibre en 2 jours (48h).

2.2. Détermination de l'activité optique du chiral des produits:

Les propriétés optiques des produits obtenus à partir de méthode du prochiral ont été étudiés à l'aide d'un polarimètre. Solution C% d'alcools chiraux dans un solvant approprié (méthanol ou chloroforme) a été préparée et introduit dans le tube polarimètre. Les valeurs de rotation optique ont été déterminées individuellement pour le produit de chacun des substrats prochiraux. Des valeurs de rotation spécifiques sont ensuite calculées à l'aide de la relation (éq. 1).

$$\text{specificrotation} = \frac{\alpha}{l \times c} \quad (1)$$

Où,

- α = angle de rotation
- l = longueur du tube polarimètre (1dm)
- c = concentration de la solution (g / ml)

D'autres parts les excès énantiomériques des produits chiraux sont déterminés par l'équation (éq. 2)

$$ee\% = \frac{\text{Rotation spécifique observée}}{\text{Rotation spécifique de l'énantiomère pur}} \times 100 \quad (2)$$

2.3. Identification de l'alcool chiral (1b) par les données spectroscopiques des propriétés optiques :

Phényléthanol (1b) : (R)-(1b) a été obtenu avec un rendement de 37%, $[\alpha]_D^{24}$ (c 5, MeOH); 53% ee. La configuration absolue (R)-(1b) a été estimée par analogie avec {Lit., (Basavaiah et al., 2006), $[\alpha]_D^{25}$ (c 5, MeOH) pour R-isomer}; IR and ^1H and ^{13}C NMR les spectres pour

(1b) étaient identiques à ceux de l'authentique échantillons (Sekhri, 1998; Drew et al., 1997); ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm): 1.5 (3H, d, CH_3CHOH -), 4.7 (1H, br.s, OH), 5.2 (1H, q, $-\text{CHOH}$), 7.3-7.4 (4H, m, Ar-H) (**Figure VI-6**); ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm): 22.8 (CH_3CHOH), 69.9 ($-\text{CHOH}$), 127.1 ($-\text{CH}_2\text{Ar}$), 127.6 ($-\text{CH}_2\text{Ar}$), 128.9 ($-\text{CH}_2\text{Ar}$), 146.1 (C, Ar) (**Figure VI-7**); ν_{max} (KBr Disk, Cm^{-1}): 3340-3060 (OH) (**Figure VI-8**).

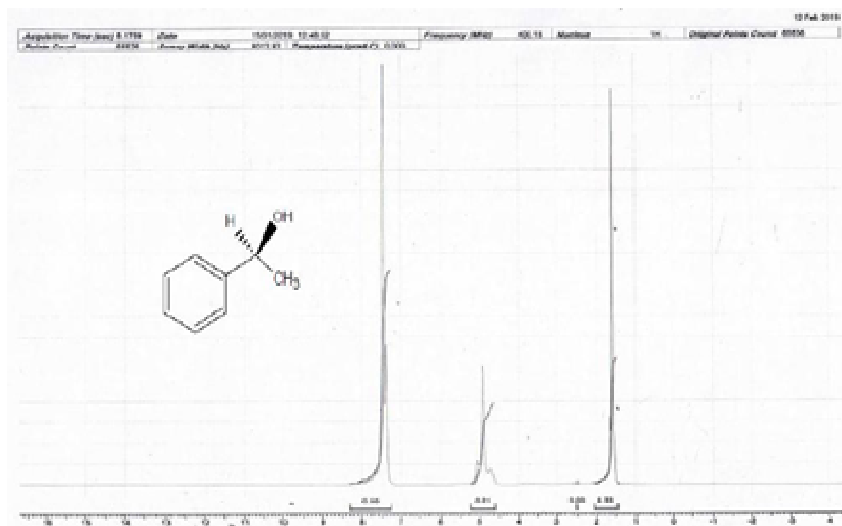


Figure V-11 : Spectre ^1H du R-1-phényléthanol (1b)

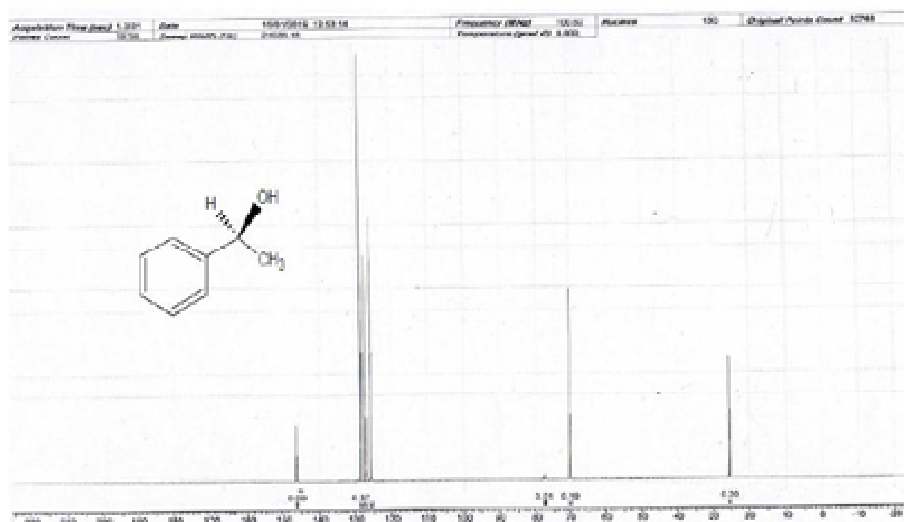


Figure V-12 : Le spectre RMN ^{13}C du R-1-phényléthanol (1b).

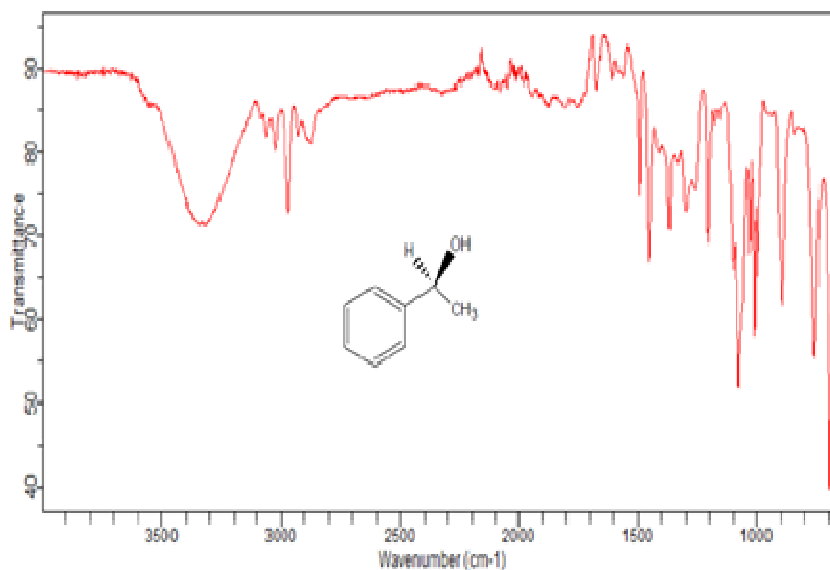


Figure V-13 : Le spectre IR du R-1-phényléthanol (1b).

Dans cette recherche, notre objectif était de contribuer à ce domaine en utilisant catalyseurs biochimiques avec des sources végétales telles que la plante *Pergularia tomentosa L.* Les cétones prochirales l'acétophénone a été choisies comme typique cétone et le rendement et la pureté optique étaient de 37% et 53.5 %, respectivement. Condition de réaction douce, opération simple et la disponibilité facile la plante *Pergularia tomentosa L.* a révélé ce protocole comme une option écologique attrayante et alternative pour un usage général de réduction de tous les types de composés carbonylés.

[Tapez un texte]

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

A travers de cette étude nous avons montré le potentiel d'utiliser les extraits de plante médicinale *pergularia tomentosa* L comme une alternative aux des antibiotiques standard.

Certains antibiotiques qui ont perdu leur efficacité peuvent être rendus efficaces en leur associant des extraits de la plante étudiée.

De plus, l'associant extraits / antibiotiques, il est possible de diminuer le dosage de ces derniers et d'atténuer les effets secondaires qui y sont liés.

La résistance aux antibiotiques peut être résolue en utilisant seulement les différents extraits des plantes médicinales. Les souches bactériennes ne pouvant subir des mutations qui les rendraient résistantes à toutes les substances actives contenant les extraits à la fois, en effet la résistance à ces composés est difficile, voire impossible, du fait de la diversité des substances actifs des extraits ayant des propriétés antimicrobiennes.

Les résultats trouvés de cette étude ont confirmé que la combinaison de plusieurs extraits/antibiotiques serait une stratégie utile pour réduire le risque de résistance, améliorer l'activité antimicrobienne et, surtout, élargir la gamme d'activités microbiocides et bactéricides contre plusieurs souches microbiennes et de manière simultanée.

Dans une étape ultérieure de nos recherches, nous avons réduit les cétones prochirales de manière énantiométrique à l'aide de la plante *pergularia tomentosa* L. C'est un processus rapide et efficace qui donne des alcools secondaires optiquement purs, connus pour avoir une valeur thérapeutique et pour être cruciaux dans la synthèse des composés organiques. Le résultats de cette étude montrent que ce type de plante a réduit les cétones, ce qui a donné des alcools chiraux avec des conversions chimiques adéquates et de bons excès énantiométriques.

Les résultats obtenus confirment les usages traditionnels des plantes étudiées et apportent des preuves scientifiques de leur efficacité dans le traitement de diverses affections. Ces résultats sont encourageants, mais ils ne constituent qu'un point de départ dans la recherche de composés à activité biologique. Il serait donc intéressant de poursuivre ces recherches afin de:

- Isoler les molécules responsables des différentes activités biologiques de ces plantes, afin de mieux comprendre leurs mécanismes d'action et les éventuelles interactions entre elles. Cela permettrait de confirmer ou d'infirmer les activités attribuées à ces plantes.

Conclusion générale et perspectives

- Étudier la toxicité des molécules purifiées sur différents modèles biologiques, afin de prévenir tout effet secondaire indésirable.
- Ces approches approfondies sont nécessaires pour élargir nos connaissances sur les plantes étudiées et pour identifier de nouvelles opportunités thérapeutiques en minimisant les risques pour la santé.
- élargir la gamme de tests biologiques pour mettre l'accent sur d'autres activités biologiques antidiabétiques, anti-inflammatoires, anticancéreuses ou autres.
- Pour développer davantage cette stratégie combinatoire en utilisant plus de cétones avec diverses variations structurelles.

References bibliographie

- Abba, Abidina, Dhafer Alzahrani, Samaila Yaradua, et Enas Bokhari Albokhari. 2020. « Complete plastome genome of *Pergularia tomentosa* L.(Asclepiadoideae, Apocynaceae) ». *Mitochondrial DNA Part B* 5 (1): 566–67.
- Abdellah, KEMASSI, SMAIL Zineb¹, MOULAY OMAR Halima¹, HEROUINI Amel¹, BENDEKKEN Zineb¹, BOURAS Nouredine, et OULD EL HADJ Mohamed Didi. 2019. « Recherche des plantes à caractère hypotenseur utilisées dans la pharmacopée des populations de la vallée du M'Zab (Sahara Algérien) ». *Journal of Advanced Research in Science and Technology* 13: 1050–61.
- Abe, Emuri, Stanilas Grassin Delyle, et Jean Claude Alvarez. 2010. « Extraction liquide-liquide: théorie, applications, difficultés ». In *Annales de toxicologie analytique*, 22:51–59. EDP Sciences.
- Abedini, Amin. 2013. « Evaluation biologique et phytochimique des substances naturelles d'*Hyptis atrorubens* Poit.(Lamiaceae), sélectionnée par un criblage d'extraits de 42 plantes ». PhD Thesis, Université du Droit et de la Santé-Lille II.
- Abubakar, Abdullahi R., et Mainul Haque. 2020. « Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes ». *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 12 (1): 1.
- Ads, Essam Nabih, Amr S Abouzied, et Mohammad K Alshammari. s. d. « Evaluation of Cytotoxic Effects of Methanolic Extract of *Pergularia Tomentosa* L Growing Wild in KSA », 6.
- . s. d. « Evaluation of Cytotoxic Effects of Methanolic Extract of *Pergularia Tomentosa* L Growing Wild in KSA », 6.
- Adwan, Ghaleb, Bassam Abu-Shanab, et Kamel Adwan. 2010. « Antibacterial activities of some plant extracts alone and in combination with different antimicrobials against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains ». *Asian Pacific journal of tropical medicine* 3 (4): 266–69.
- Albers, Focke, et Ulrich Meve. 2002. *Illustrated Handbook of Succulent Plants: Asclepiadaceae: Asclepiadaceae*. Vol. 4. Springer Science & Business Media.

References bibliographie

Alghanem, Suliman Mohammed, et Yasser Ahmed El-Amier. 2017. « Phytochemical and biological evaluation of *Pergularia tomentosa* L.(Solanaceae) naturally growing in arid ecosystem ». *International Journal of Plant Science and Ecology* 3 (2): 7□15.

Al-Mekhlafi, Nabil Ali, et Anwar Masoud. 2017. « PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF *PERGULARIA TOMENTOSA* L.-A REVIEW ». *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences* 4 (11): 4558□65.

———. s. d. « PHARMACEUTICAL SCIENCES ».

Al-Said, Mansour S., Abdulbahim Abu-Jayyab, et Mohamed S. Hifnawy. 1989. « Biochemical studies on ghalakinoside a possible antitumor agent from *Pergularia tomentosa* ». *Journal of ethnopharmacology* 27 (1□2): 235□40.

Ameer, Barbara, et Randy A. Weintraub. 1997. « Drug interactions with grapefruit juice ». *Clinical pharmacokinetics* 33 (2): 103□21.

Anastas, Paul T., et John C. Warner. 1998. « Green chemistry ». *Frontiers* 640: 1998.

Andrisano, R., A. S. Angeloni, et S. Marzocchi. 1973. « Stereochemistry of mannich bases—VII: Asymmetric reduction of β -aminoketones with optically active alkoxy-LAH ». *Tetrahedron* 29 (6): 913□16.

Arcy, P. F. d'. 1993. « Adverse reactions and interactions with herbal medicines. II: Drug interactions ». *Adverse drug reactions and toxicological reviews* 12 (3): 147□62.

Babaamer, Zohra, Lakhdar Sekhri, Hala Al-Jaber, Mahmoud Al-Qudah, et Musa Abu Zarga. 2013. « Extraction and Identification of Triterpenoids from *Pergularia Tomentosa* L ». *حوليات العلوم والتكنولوجيا* 281 (1764): 1□10. <https://doi.org/10.12816/0010594>.

Bais, Harsh Pal, Travis S. Walker, Frank R. Stermitz, Ruth A. Hufbauer, et Jorge M. Vivanco. 2002. « Enantiomeric-dependent phytotoxic and antimicrobial activity of (\pm)-catechin. A rhizosecreted racemic mixture from spotted knapweed ». *Plant Physiology* 128 (4): 1173□79.

Banks, Sir Joseph. 1962. « The 'Endeavour' Journal ».

Barros-Filho, Bartholomeu A., Fátima M. Nunes, F. Maria da Conceição, Telma LG Lemos, Marcos C. de Mattos, Gonzalo de Gonzalo, Vicente Gotor-Fernández, et Vicente Gotor. 2010. « Bioreduction of prochiral ketones by growing cells of *Lasiodiplodia theobromae*: Discovery

References bibliographie

of a versatile biocatalyst for asymmetric synthesis ». *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 65 (1-4): 37-40.

Bekro, Yves-Alain, J. A. Mamyrbekova, Boua B. Boua, FH Tra Bi, et Ehouan E. Ehile. 2007. « Etude ethnobotanique et screening phytochimique de *Caesalpinia benthamiana* (Baill.) Herend. et Zarucchi (Caesalpiniaceae) ». *Sciences & nature* 4 (2): 217-25.

Belaiche, Paul. 1979. *Traité de phytothérapie et d'aromathérapie: Les maladies infectieuses*. Maloine.

Belmabrouk, H., M. Selmi, T. Alshahrani, A. Bajahzar, et M. Jabli. 2022. « Experimental and theoretical study of methylene blue biosorption using a new biomaterial *Pergularia tomentosa* L. fruit ». *International Journal of Environmental Science and Technology* 19 (12): 12039-56.

Bennett, Richard N., et Roger M. Wallsgrove. 1994. « Secondary metabolites in plant defence mechanisms ». *New phytologist* 127 (4): 617-33.

Berthé, Klecho Sylvie. 2021. « Etudes des plantes Utilisées dans le traitement de l'acné en Afrique de l'Ouest ». PhD Thesis, USTTB.

BESSEI, Abdelmalek, et HAMAD Ali BOUGHEZALA. 2019. « Contribution à la caractérisation biologique des alcaloïdes de la partie aérienne de *Pergularia tomentosa*. L ».

Bnouham, Mohamed, Abderrahim Ziyyat, Hassane Mekhfi, Abdelhafid Tahri, et Abdelkhaleq Legssyer. 2006. « Medicinal plants with potential antidiabetic activity-A review of ten years of herbal medicine research (1990-2000) ». *International Journal of Diabetes and Metabolism* 14 (1): 1.

Bradai, L., M. Bouallala, Kh Halassa, et N. Bouras. 2020. « Diversité et utilisation des plantes médicinales cultivées dans le Sud de Oued Righ ». *Afr. Rev. Sci. Tech. Dev* 5 (1): 61-70.

Brenner, David J., Carl D. Elliston, Eric J. Hall, et Walter E. Berdon. 2001. « Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT ». *American journal of roentgenology* 176 (2): 289-96.

Bruneton, Jean. 1993. « Pharmacognosie: phytochimie plantes médicinales ».

Buckingham, John. 1997. *Dictionary of natural products, supplement 4*. Vol. 11. CRC press.

References bibliographie

Celiktas, O. Yesil, EE Hames Kocabas, E. Bedir, F. Vardar Sukan, T. Ozek, et K. H. C. Baser. 2007. « Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils of *Rosmarinus officinalis*, depending on location and seasonal variations ». *Food Chemistry* 100 (2): 553-559.

Chaabi, Mehdi, Noureddine Beghidja, Samir Benayache, et Annelise Lobstein. 2008. « Activity-guided isolation of antioxidant principles from *Limoniastrum feei* (Girard) Batt ». *Zeitschrift für Naturforschung C* 63 (11-12): 801-807.

Chehma, Abdelmadjid. 2019a. *Catalogue des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien*. Éditions universitaires européennes.

———. 2019b. *Catalogue des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien*. Éditions universitaires européennes.

Chermat, Raymond, Denis Brochet, Francis V. DeFeudis, et Katy Drieu. 1997. « Interactions of Ginkgo biloba extract (EGb 761), diazepam and ethyl β -carboline-3-carboxylate on social behavior of the rat ». *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 56 (2): 333-339.

Chesher, G. B., et D. Mo Jackson. 1974. « Anticonvulsant effects of cannabinoids in mice: drug interactions within cannabinoids and cannabinoid interactions with phenytoin ». *Psychopharmacologia* 37 (3): 255-264.

Chirinos, Rosana, Hervé Rogez, David Campos, Romina Pedreschi, et Yvan Larondelle. 2007. « Optimization of extraction conditions of antioxidant phenolic compounds from mashua (*Tropaeolum tuberosum* Ruiz & Pavón) tubers ». *Separation and Purification Technology* 55 (2): 217-225.

Choi, Y. M., D. O. Noh, S. Y. Cho, H. J. Suh, K. M. Kim, et J. M. Kim. 2006. « Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea ». *LWT-Food Science and Technology* 39 (7): 756-761.

Choi, Yoon Kyung, Jong Hwa Suh, Donghyun Lee, In Taek Lim, Jae Yoon Jung, et Mahn-Joo Kim. 1999. « Dynamic kinetic resolution of acyclic allylic acetates using lipase and palladium ». *The Journal of organic chemistry* 64 (22): 8423-8424.

Collet, André, Jeanne Crassous, et Jean-Pierre Dutasta. 2012. *Molécules chirales*. EDP sciences.

References bibliographie

Collet, André, Jeanne Crassous, Jean-Pierre Dutasta, et Laure Guy. 2021. *Molécules chirales*. EDP sciences.

Corey, E. J., Raman K. Bakshi, Saizo Shibata, Chung Pin Chen, et Vinod K. Singh. 1987. « A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones. Applications to multistep syntheses ». *Journal of the American Chemical Society* 109 (25): 7925-7926.

Croteau, Rodney B., Edward M. Davis, Kerry L. Ringer, et Mark R. Wildung. 2005. « (-)-Menthol biosynthesis and molecular genetics ». *Naturwissenschaften* 92 (12): 562-577.

Crozier, Alan, Mike N. Clifford, et Hiroshi Ashihara. 2008. *Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet*. John Wiley & Sons.

Dahanukar, S A, R A Kulkarni, et N N Rege. s. d. « PHARMACOLOGY OF MEDICINAL PLANTS AND NATURAL PRODUCTS », 38.

D'arcy, P. F., et J. P. Griffin. 1994. « Thalidomide revisited ». *Adverse drug reactions and toxicological reviews* 13 (2): 65-76.

D'ARCY, PF. 1991. « Adverse reactions and interactions with herbal medicines. I: Adverse reactions ». *Adverse drug reactions and acute poisoning reviews* 10 (4): 189-208.

Deba, Farah, Tran Dang Xuan, Masaaki Yasuda, et Shinkichi Tawata. 2008. « Chemical composition and antioxidant, antibacterial and antifungal activities of the essential oils from *Bidens pilosa* Linn. var. *Radiata* ». *Food control* 19 (4): 346-352.

Devaux, Caroline. 1973. « Plantes toxiques ou réputées toxiques pour le bétail en Afrique de l'Ouest. Note de synthèse n° 4 ».

Dias Araujo Mazzari, A. L. 2017. « In vitro effects of selected medicinal plants shortlisted for clinical use in the Brazilian public health system in CYP3A4 mRNA gene expression, glutathione levels and P-glycoprotein activity and their implications for herb-drug interactions ». PhD Thesis, UCL (University College London).

Edziri, H., M. Mastouri, M. Aouni, et L. Verschaeve. 2012. « Polyphenols content, antioxidant and antiviral activities of leaf extracts of *Marrubium deserti* growing in Tunisia ». *South African Journal of Botany* 80: 104-9.

References bibliographie

- El-gazzar, Adel, Adel Khattab, Albaraa El-Saeid, et Alaa Elkady. 2018. « Numerical Taxonomy of the Asclepiadaceae s.l. » *Egyptian Journal of Botany* 0 (0): 0-0.
<https://doi.org/10.21608/ejbo.2018.3035.1156>.
- Estévez-Braun, Ana, et Antonio G. González. 1997. « Coumarins ». *Natural product reports* 14 (5): 465-75.
- Feuer, G. 1974. « 3 The Metabolism and Biological Actions of Coumarins ». *Progress in medicinal chemistry* 10: 85-158.
- Foley, Aoife M. 2019. « Biocatalysis in organic synthesis ». PhD Thesis, University College Cork.
- Fuhr, Uwe. 1998. « Drug interactions with grapefruit juice ». *Drug safety* 18 (4): 251-72.
- Gohar, Ahmed A., M. M. El-Olemy, Essam Abdel-Sattar, M. El-Said, et M. Niwa. 2000. « Cardenolides and β -sitosterol glucoside from *Pergularia tomentosa* L ». *Nat Prod Sci* 6: 142-46.
- Grötz, K. A., P. Wüstenberg, R. Kohnen, B. Al-Nawas, H.-H. Henneicke-von Zepelin, A. Bockisch, J. Kutzner, B. Naser-Hijazi, G. G. Belz, et W. Wagner. 2001. « Prophylaxis of radiogenic sialadenitis and mucositis by coumarin/troxerutine in patients with head and neck cancer—a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study ». *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 39 (1): 34-39.
- Guignard, J.-L. 1974. « Abrégé de biochimie végétale ».
- Guo, Hao, Xinhuan Wan, Fengju Niu, Jujie Sun, Chenxiao Shi, Jessica Meng Ye, et Changzheng Zhou. 2019. « Evaluation of antiviral effect and toxicity of total flavonoids extracted from *Robinia pseudoacacia* cv. idaho ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 118: 109335.
- Gupta, S S. s. d. « PROSPECTS AND PERSPECTIVES OF NATURAL PLANTS PRODUCTS IN MEDICINE », 12.
- Gurav, Shailendra, Vijay Gulkari, Nandkishore Duragkar, et Arun Patil. 2002. « Systemic review: Pharmacognosy, phytochemistry, pharmacology and clinical applications of *Gymnema sylvestre* R Br ». *Pharmacognosy reviews* 1 (2).

References bibliographie

- Haddaji, Fatma, Adele Papetti, Emira Noumi, Raffaella Colombo, Sumukh Deshpande, Kaïss Aouadi, Mohd Adnan, Adel Kadri, Boulbaba Selmi, et Mejdî Snoussi. 2021. « Bioactivities and in silico study of *Pergularia tomentosa* L. phytochemicals as potent antimicrobial agents targeting type IIA topoisomerase, TyrRS, and Sap1 virulence proteins ». *Environmental Science and Pollution Research* 28 (20): 25349-67.
- Hall, Iris H., Kuo-Hsiung Lee, Eng Chun Mar, Charles O. Starnes, et Thomas G. Waddell. 1977. « Antitumor agents. 21. A proposed mechanism for inhibition of cancer growth by tenulin and helenalin and related cyclopentenones ». *Journal of medicinal chemistry* 20 (3): 333-37.
- Hamed, Arafa I., Alberto Plaza, Maria Luisa Balestrieri, Usama A. Mahalel, Irina V. Springuel, Wieslaw Oleszek, Cosimo Pizza, et Sonia Piacente. 2006. « Cardenolide glycosides from *Pergularia tomentosa* and their proapoptotic activity in Kaposi's sarcoma cells ». *Journal of natural products* 69 (9): 1319-22.
- Harborne, J. B. 1984. « Methods of plant analysis ». In *Phytochemical methods*, 1-36. Springer.
- Harborne, Jeffrey B., Helga Marby, et T. J. Marby. 2013. *The flavonoids*. Springer.
- Hautefeuille, Michel, et Dan Véléa. 2002. *Les drogues de synthèse*. Presses universitaires de France.
- Hayashi, Ikuko, et Mitsuhiko Ikura. 2003. « Crystal structure of the amino-terminal microtubule-binding domain of end-binding protein 1 (EB1) ». *Journal of Biological Chemistry* 278 (38): 36430-34.
- Hayashi, Mirian AF, Fernando César Bizerra, et Pedro Ismael Da Silva Junior. 2014. *Antimicrobial compounds from natural sources*. Frontiers E-books.
- Hayashi, Tamio, Yonetatsu Matsumoto, et Yoshihiko Ito. 1989. « Catalytic asymmetric hydroboration of styrenes ». *Journal of the American Chemical Society* 111 (9): 3426-28.
- Heinrich, Michael, éd. 2012. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy*. 2nd ed. Edinburgh: Elsevier.

References bibliographie

- Hifnawy, M. S., M. A. El-Shanawany, M. M. Khalifa, A. K. Youssef, et S. Y. Desoukey. 2014. « Cardiotoxic activity of pergularia tomentosa different extracts, fractions & isolated compounds ». *J Pharm Biol Sci* 9: 54-60.
- Hine, Bromfield, Marina Torrelío, et Samuel Gershon. 1975. « Interactions between cannabidiol and Δ 9-THC during abstinence in morphine-dependent rats ». *Life sciences* 17 (6): 851-57.
- Hinterding, Klaus, et Eric N. Jacobsen. 1999. « Regioselective carbomethoxylation of chiral epoxides: a new route to enantiomerically pure β -hydroxy esters ». *The Journal of Organic Chemistry* 64 (7): 2164-65.
- Hoffmann, Laurent. 2003. « Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes; analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase, l'HydroxyCinnamoyl-CoA: shikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT). » PhD Thesis, Université Louis Pasteur-Strasbourg I.
- Hosseini Kahnouj, Seyed Hamzeh, Mahdi Ayyari, Hossein Azarnivand, Sonia Piacente, et Mohammad Ali Zare Chahouki. 2017. « Pergularia tomentosa, from traditional uses to ecology and phytochemistry ». *دارویی گیاهان پژوهشی علمی فصلنامه* 16 (63): 108-18.
- Hosseini, Mahya, Mahdi Ayyari, Anna Meyfour, Sonia Piacente, Antonietta Cerulli, Alexander Crawford, et Sara Pahlavan. 2020. « Cardenolide-rich fraction of Pergularia tomentosa as a novel Antiangiogenic agent mainly targeting endothelial cell migration ». *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 28 (2): 533-43.
- Hosseini, Seyed Hamzeh, Milena Masullo, Antonietta Cerulli, Stefania Martucciello, Mahdi Ayyari, Cosimo Pizza, et Sonia Piacente. 2019a. « Antiproliferative cardenolides from the aerial parts of pergularia tomentosa ». *Journal of natural products* 82 (1): 74-79.
- . 2019b. « Antiproliferative cardenolides from the aerial parts of pergularia tomentosa ». *Journal of natural products* 82 (1): 74-79.
- Huang, Judy, David B. Agus, Christopher J. Winfree, Szilard Kiss, William J. Mack, Ryan A. McTaggart, Tanvir F. Choudhri, Louis J. Kim, J. Mocco, et David J. Pinsky. 2001. « Dehydroascorbic acid, a blood-brain barrier transportable form of vitamin C, mediates

- potent cerebroprotection in experimental stroke ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (20): 11720-24.
- Imperato, Pascal James. 1981. « Modern and traditional medicine: the case of Mali ». *Annals of internal medicine* 95 (5): 650-51.
- Iranshahi, MEHRDAD, M. Askari, A. Sahebkar, et Litina D. Hadjipavlou. 2009. « Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin ».
- Iserin, P., M. Masson, et J. Kedellini. 2001. « Encyclopédie des plantes médicinales- Identification ». *Préparations. Soins*.
- Iwasaki, Yusaku, Manabu Tanabe, Kenji Kobata, et Tatsuo Watanabe. 2008. « TRPA1 agonists—allyl isothiocyanate and cinnamaldehyde—induce adrenaline secretion ». *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 72 (10): 2608-14.
- Janoschek, Rudolf. 2012. « Chirality: From weak bosons to the α -helix ».
- Jean, Bruneton. 2009a. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*. Lavoisier.
- . 2009b. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*. Lavoisier.
- Jirschitzka, Jan, Gregor W. Schmidt, Michael Reichelt, Bernd Schneider, Jonathan Gershenzon, et John Charles D’Auria. 2012. « Plant tropane alkaloid biosynthesis evolved independently in the Solanaceae and Erythroxylaceae ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (26): 10304-9.
- Jolivet, Jean-Pierre, et Marc Henry. 2012. *De la solution à l’oxyde-Condensation des cations en solution aqueuse. Chimie de surface des oxyde*. EDP Sciences.
- Karamat, Fazeelat, Alexandre Olry, Sébastien Doerper, Guilhem Vialart, Pascaline Ullmann, Danièle Werck-Reichhart, Frédéric Bourgaud, et Alain Hehn. 2012. « CYP98A22, a phenolic ester 3’-hydroxylase specialized in the synthesis of chlorogenic acid, as a new tool for enhancing the furanocoumarin concentration in *Ruta graveolens* ». *BMC plant biology* 12 (1): 1-13.

References bibliographie

- Kataoka, M., K. Kita, M. Wada, Y. Yasohara, J. Hasegawa, et S. Shimizu. 2003. « Novel bioreduction system for the production of chiral alcohols ». *Applied Microbiology and Biotechnology* 62 (5): 437-45.
- Kato, Massuo J., et John M. Pezzuto. s. d. « PHYTOCHEMISTRY AND PHARMACOGNOSY ». *Encyclopedia of life support systems*.
- Kauers, Manuel. 2011. « The concrete tetrahedron ». In *Proceedings of the 36th international symposium on Symbolic and algebraic computation*, 7-8.
- Kemassi, Abdellah, Sabrine Darem, Rokaia Cherif, Zakaria Boual, Salah Eddine Sadine, Mohamed Salah Aggoune, Aminata Ould El Hadj-Khelil, et M. D. Ould El Hadj. 2014. « Recherche et identification de quelques plantes médicinales à caractère hypoglycémiant de la pharmacopée traditionnelle des communautés de la vallée du M'Zab (Sahara septentrional Est Algérien) ». *J Adv Res Sci Technol* 1 (1): 1-5.
- Kheloufi, Abdenour, Lahouaria Mounia Mansouri, et Rabeh Belatreche. 2019. « Coexistence of Danaus Chrysippus (Linnaeus, 1758) (Lepidoptera Nymphalidae) on the Milkweed Pergularia Tomentosa L. (Asclepiadaceae) in Aïn Naga (Biskra, Algeria) ». *Biodiversity Journal* 10 (4): 315-20. <https://doi.org/10.31396/Biodiv.Jour.2019.10.4.315.320>.
- Klein, Gérard, Nicolas Humbert, Julieta Gradinaru, Anita Ivanova, François Gilardoni, Untung E. Rusbandi, et Thomas R. Ward. 2005. « Tailoring the active site of chemzymes by using a chemogenetic-optimization procedure: towards substrate-specific artificial hydrogenases based on the biotin–avidin technology ». *Angewandte Chemie International Edition* 44 (47): 7764-67.
- Kofink, Michael, Menelaos Papagiannopoulos, et Rudolf Galensa. 2007. « (-)-Catechin in cocoa and chocolate: occurrence and analysis of an atypical flavan-3-ol enantiomer ». *Molecules* 12 (7): 1274-88.
- Krief, Alain, et Catherine Colaux-Castillo. 2002. « Asymmetric dihydroxylation of C, C double bonds using catalytic amounts of osmium tetroxide, selenides, and air ». *Pure and applied chemistry* 74 (1): 107-13.

References bibliographie

- Lahmar, Imen, Hafedh Belghith, Ferjani Ben Abdallah, et Karima Belghith. 2017. « Nutritional composition and phytochemical, antioxidative, and antifungal activities of *Pergularia tomentosa* L. » *BioMed research international* 2017.
- Lahmar, Imen, Greta Radeva, Dessislava Marinkova, Maya Velitchkova, Hafedh Belghith, Lyubov Yotova, et Karima Belghith. 2018. « Immobilization and topochemical mechanism of a new β -amylase extracted from *Pergularia tomentosa* ». *Process Biochemistry* 64: 143-51.
- Launay, A. 2017. « Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales—cinquième édition J. Bruneton, Éditions Lavoisier Tec & Doc, 2016, 1 488 p, 195, 00€ ». *Phytothérapie* 15 (5): 316.
- Lazurevskii, G. V., I. V. Terntieva, et A. A. Shamshurine. 1966. « Prakticheskie raboty po khimii prirodnyx soedinenii (traduit du russe) ». Moscou.
- Lebon, Arantxa. 2020. « Guide à l'usage des huiles essentielles dans l'industrie cosmétique: comprendre les huiles essentielles de la plante au flacon, l'évaluation de leur sécurité et analyse des dispositions règlementaires ». PhD Thesis, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Lee, M.-E., Y.-T. Liu, et T.-K. Wu. 2012. « Functional expression of the triterpenoid biosynthesis tailoring enzyme on enzymatic modification of sterol derivatives ». In *FEBS JOURNAL*. Vol. 279.
- Lerner, Felicitas, Marc Niere, Antje Ludwig, et Mathias Ziegler. 2001. « Structural and functional characterization of human NAD kinase ». *Biochemical and biophysical research communications* 288 (1): 69-74.
- Lindner, W., M. Rath, K. Stoschitzky, et H. J. Semmelrock. 1989. « Pharmacokinetic data of propranolol enantiomers in a comparative human study with (S)-and (R, S)-propranolol ». *Chirality* 1 (1): 10-13.
- Liu, Xiang, Zheng Guang Pan, Jian He Xu, et He Xing Li. 2010. « Enantioselective reduction of acetophenone analogues using carrot and celeriac enzymes system ». *Chinese Chemical Letters* 21 (3): 305-8.
- Ma, Yujie, Jing Li, Jianxun Ye, Delong Liu, et Wanbin Zhang. 2018. « Synthesis of chiral chromanols via a RuPHOX–Ru catalyzed asymmetric hydrogenation of chromones ». *Chemical Communications* 54 (96): 13571-74.

References bibliographie

- Macheix, Jean-Jacques, Annie Fleuriet, et Christian Jay-Allemand. 2005. *Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique*. PPUR presses polytechniques.
- Maity, Sandip Kumar, Arjun Patra, Bikram Pal, et Arati Malakar. 2019. « POLLINIA MORPHOLOGY OF SOME PLANTS OF ASCLEPIADACEAE IN LOWER COASTAL PLAIN OF WEST BENGAL: A SYSTEMATIC APPROACH », 5.
- Maiza, K. 1993. « Brac de la Perrière RA, Hammiche V ». In *Pharmacopée traditionnelle saharienne: Sahara septentrional. 2nd proc of European Conf on Ethnopharmacology & 11th Int Conf Of Ethnomedecine. Heidelberg, France*, 169-71.
- Mazzari, Andre LDA, et Jose M. Prieto. 2014. « Herbal medicines in Brazil: pharmacokinetic profile and potential herb-drug interactions ». *Frontiers in pharmacology* 5: 162.
- McBride, William Griffith. 1961. « Thalidomide and congenital abnormalities ». *Lancet* 2 (1358): 90927-28.
- Miladi, Meriem, Khemais Abdellaoui, Hajer Regaieg, et Ghofrane Omri. 2018. « Effects of Latex from Pergularia Tomentosa and the Aggregation Pheromone, Phenylacetonitrile, on Locusta Migratoria Larvae » 13: 12.
- Mitchell, Christopher J., Anne E. Nelson, Mark J. Cowley, Warren Kaplan, Glenn Stone, Selina K. Sutton, Amie Lau, Carol MY Lee, et Ken KY Ho. 2009. « Detection of growth hormone doping by gene expression profiling of peripheral blood ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (12): 4703-9.
- Mohammedi, Zohra, et Fawzia Atik. 2011. « Impact of solvent extraction type on total polyphenols content and biological activity from Tamarix aphylla (L.) Karst ».
- Murray, Robert Douglas Hutton. 1997. « Naturally occurring plant coumarins ». In *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 1-119. Springer.
- Myburgh, John A., Alisa Higgins, Alina Jovanovska, Jeffrey Lipman, Naresh Ramakrishnan, et John Santamaria. 2008. « A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients ». *Intensive care medicine* 34 (12): 2226-34.

References bibliographie

- Nadjat, Zakhrouf, et Zakhrouf Ahlam. 2019. « Etude in vitro de la sensibilité des staphylocoques pathogènes vis-à-vis des antibiotiques et du miel ».
- Nag, Ahindra, et Himadri Sekhar Maity. 2022. « Green Chemistry and Green Catalysts ». In *Greener Synthesis of Organic Compounds, Drugs and Natural Products*, 1-21. CRC Press.
- Nahar, Lutfun, et Satyajit D. Sarker. 2019. *Chemistry for pharmacy students: general, organic and natural product chemistry*. John Wiley & Sons.
- Noguchi, Takuya, Shin Satoh, Hideyuki Daitoku, Yuya Kawashima, et Nobuyuki Imai. 2022. « Biocatalytic hydrolysis of various esters using Baker's yeast under neutral conditions without sucrose ». *Tetrahedron Letters* 104: 154013.
- Ockenfels, H., et F. Köhler. 1970. « Das L-Isomere als teratogenes Prinzip der N-Phthalyl-DL-glutaminsäure ». *Experientia* 26 (11): 1236-37.
- Organization, World Health. 2015. *WHO traditional medicine strategy 2002–2005*. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Oualha, Mehdi, Mikaël Capelo, Odile Spreux-Varoquaux, Isabelle Drouet-Chaillou, Jean-Marc Tréluyer, Philippe Hubert, et Fabrice Lesage. 2014. « Delay and stability of central venous administration of norepinephrine in children: a bench study ». *European journal of pediatrics* 173 (1): 69-73.
- Page, J. E., S. Madrinan, et G. H. N. Towers. 1994. « Identification of a plant growth inhibiting iridoid lactone from *Duroia hirsuta*, the allelopathic tree of the 'Devil's Garden' ». *Experientia* 50 (9): 840-42.
- Paleg, Leslie Godell, et Donald Aspinall. 1981. *Physiology and biochemistry of drought resistance in plants*. Academic Press.
- Parekh, J, et S Chanda. 2009. « In-Vitro Antimicrobial Activities of Extracts of *Launaea Procumbens* Roxb. (Labiatae), *Vitis Vinifera* l. (Vitaceae) and *Cyperus Rotundus* l. (Cyperaceae ». *African Journal of Biomedical Research* 9 (2).
<https://doi.org/10.4314/ajbr.v9i2.48780>.

References bibliographie

- Patel, Swati R., Aruna G. Joshi, Ashutosh R. Pathak, et Vinay M. Raole. 2020. « Micromorphology studies of three important medicinal plants of Asclepiadaceae family ». *Notulae Scientia Biologicae* 12 (1): 22-29.
- Pellerano, P. 1967. « Pharmacologic interactions of anesthesiologic importance. I. Interference between preoperative pharmacotherapy and anesthetic drugs ». *Acta anaesthesiologica* 18 (6): 905-11.
- Pelucchi, Claudio, Renato Talamini, Carlotta Galeone, Eva Negri, Silvia Franceschi, Luigino Dal Maso, Maurizio Montella, Ettore Conti, et Carlo La Vecchia. 2004. « Fibre intake and prostate cancer risk ». *International Journal of Cancer* 109 (2): 278-80.
- Penchev, Petko, George Angelov, et Jean-Stéphane Condoret. 2010. « Extraction des agents antioxydants (acide rosmarinique) à partir de la mélisse (*Melissa officinalis* L.) ». *Revue de génie industriel* 5: 115-23.
- Péré, Jean-Pierre. 1999. *Techniques spectroscopiques en biochimie analytique*. Centre régional de documentation pédagogique d'Aquitaine.
- Pereira, José Alberto, Ivo Oliveira, Anabela Sousa, Isabel CFR Ferreira, Albino Bento, et Leticia Estevinho. 2008. « Bioactive properties and chemical composition of six walnut (*Juglans regia* L.) cultivars ». *Food and chemical toxicology* 46 (6): 2103-11.
- Piccicuto, Salvator, Christophe Blecker, Jean-Christophe Brohée, Aimée Mbampara, Georges Lognay, Claude Deroanne, Michel Paquot, et Michel Marlier. 2001. « Les esters de sucres: voies de synthèse et potentialités d'utilisation ». *BASE*.
- Plass, Carmen, Alessa Hinzmann, Michael Terhorst, Waldemar Brauer, Keiko Oike, Hilmi Yavuzer, Yasuhisa Asano, Andreas J. Vorholt, Tobias Betke, et Harald Gröger. 2019. « Approaching bulk chemical nitriles from alkenes: A hydrogen cyanide-free approach through a combination of hydroformylation and biocatalysis ». *ACS Catalysis* 9 (6): 5198-5203.
- Plou, F. J., M. A. Cruces, M. Bernabe, M. Martin-Lomas, J. L. Parra, et A. Ballesteros. 1995. « Enzymatic Synthesis of Partially Acylated Sucroses a ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 750 (1): 332-37.

References bibliographie

- Pop, Laura Ancuta. 2011. « Synthèse stéréosélective d'hétéroaryl alcools et alanines ». PhD Thesis, INSA de Rouen; Universitatea Babeş-Bolyai (Cluj-Napoca, Roumanie).
- Prescott Jr, William A., et Kristen A. Kusmierski. 2007. « Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy ». *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 27 (1): 137-41.
- Raaman, Nanjian. 2006. *Phytochemical techniques*. New India Publishing.
- Raffaelli, B., A. Hoikkala, E. Leppälä, et K. Wähälä. 2002. « Enterolignans ». *Journal of Chromatography B* 777 (1-2): 29-43.
- Rahal, K., R. Belouni, et A. Benslimani. 2005. « Standardisation de l'Antibiogramme en Médecine Humaine à l'Echelle Nationale Selon les recommandations de l'OMS ». Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.
- Rakholiya, Kalpna, et Sumitra Chanda. 2012. « In vitro interaction of certain antimicrobial agents in combination with plant extracts against some pathogenic bacterial strains ». *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2 (3): S1466-70.
- Rathinasabapathi, Bala. 2000. « Metabolic engineering for stress tolerance: installing osmoprotectant synthesis pathways ». *Annals of Botany* 86 (4): 709-16.
- Rawat, A. K. S., S. Mehrotra, S. C. Tripathi, et U. Shome. 1997. « Hepatoprotective Activity of Boerhaavia Diffusa L. Roots — a Popular Indian Ethnomedicine ». *Journal of Ethnopharmacology* 56 (1): 61-66. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(96\)01507-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(96)01507-3).
- Ren, Wenying, Zhenhua Qiao, Hongwei Wang, Lei Zhu, et Li Zhang. 2003. « Flavonoids: promising anticancer agents ». *Medicinal research reviews* 23 (4): 519-34.
- Richard, Denis. 2005. *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. Larousse.
- Richter, Gerhard. 1993. « Métabolisme des végétaux: physiologie et biochimie ».
- Royer, Mathilde. 2013. « Étude des relations entre croissance, concentrations en métabolites primaires et secondaires et disponibilité en ressources chez la tomate avec ou sans bioagresseurs ». PhD Thesis, Université de Lorraine.

References bibliographie

- Saberi, Mohammad Hossein, Taha Ashrafi, et Ahmad Reza Rabbani. 2019. « 1d Petroleum System Modeling In Several Coastal Fars Hydrocarbon Fields And Analysis Of Kangan Formation'S Shaly Sub Layers Generation Potential ». *Iranian Journal of Mining Engineering-IRJME Vol 13* (41).
- Saleem, Muhammad, Hyoung Ja Kim, Muhammad Shaiq Ali, et Yong Sup Lee. 2005. « An update on bioactive plant lignans ». *Natural product reports 22* (6): 696-716.
- Salehi, Bahare, Marco Valussi, Arun Kumar Jugran, Miquel Martorell, Karina Ramírez-Alarcón, Zorica Z. Stojanović-Radić, Hubert Antolak, et al. 2018. « Nepeta Species: From Farm to Food Applications and Phytotherapy ». *Trends in Food Science & Technology 80* (octobre): 104-22. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.030>.
- Samsonowicz-Gorski, Jan, Anna Brodzka, Ryszard Ostaszewski, et Dominik Koszelewski. 2022. « Screening for amidoxime reductases in plant roots and *Saccharomyces cerevisiae*—development of biocatalytic method for chemoselective amidine synthesis ». *Bioorganic Chemistry*, 105815.
- Santos, Clementina MM, et Artur MS Silva. 2020. « The antioxidant activity of prenylflavonoids ». *Molecules 25* (3): 696.
- Sara BAAISSA, Fatma Zohra GUETTIANI. s. d. « Contribution à l'évaluation de l'activité antioxydante in vivo de différents extraits de la plante médicinale *Pergularia tomentosa* L. »
- Scheen, André, et Jean-Christophe Philips. 2009. « Mieux Traiter le diabète permet-il de vivre plus longtemps? » *Médecine Clinique Endocrinologie et Diabète*, n° avril 2009: 2-7.
- Schmelzer, Gabriëlla Harriët, et Ameenah Gurib-Fakim. 2008. *Medicinal plants 2*. Vol. 11. Prota.
- Shealy, Y. Fulmer, Clyde E. Opliger, et John A. Montgomery. 1968. « Synthesis of D-and L-thalidomide and related studies ». *Journal of Pharmaceutical Sciences 57* (5): 757-64.
- Shen, Nan, Tongfei Wang, Quan Gan, Sian Liu, Li Wang, et Biao Jin. 2022. « Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity ». *Food Chemistry*, 132531.
- Sigg, Laura, Philippe Behra, et Werner Stumm. 2001. *Chimie des milieux aquatiques*. Dunod.

References bibliographie

Silva, CG da, R. S. Herdeiro, C. J. Mathias, A. D. Panek, C. S. Silveira, V. P. Rodrigues, M. N. Rennó, D. Q. Falcão, D. M. Cerqueira, et A. B. M. Minto. 2005. « Evaluation of antioxidant activity of Brazilian plants ». *Pharmacological research* 52 (3): 229-33.

Silva, Francisco Felipe Maia da, Daniele Alves Ferreira, Francisco José Queiroz Monte, Marcos Carlos de Mattos, et Telma Leda Gomes de Lemos. 2016. « The orange peel as biocatalyst for the hydrolysis of esters ». *Industrial Crops and Products* 84: 22-27.

Singh, P. P., et P. K. Das. 1978. « Studies on the interactions of copper and cannabis ». *Psychopharmacology* 56 (3): 309-16.

Sinha, Sanjit, et Amal Kumar Mondal*. 2017. « A Phylogenetic Study of Floral Morphology of Some Members of Asclepiadaceae R.Br ». *Annals of Plant Sciences* 6 (2): 1546.
<https://doi.org/10.21746/aps.2017.02.004>.

Skander, Myriem, Nicolas Humbert, Jérôme Collot, Julieta Gradinaru, Gérard Klein, Andreas Loosli, Jérôme Sauser, Andrea Zocchi, François Gilardoni, et Thomas R. Ward. 2004. « Artificial metalloenzymes:(strept) avidin as host for enantioselective hydrogenation by achiral biotinylated rhodium- diphosphine complexes ». *Journal of the American Chemical Society* 126 (44): 14411-18.

Sofowora, A. 1982. « Medicinal Plants and Traditional Medicine in West Arica, John Wily and Sons ». *New York* 256.

Sofowora, Abayomi. 2010. *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. KARTHALA Editions.

Sucher, Nikolaus J., et Maria C. Carles. 2008. « Genome-based approaches to the authentication of medicinal plants ». *Planta medica* 74 (06): 603-23.

Süntar, Ipek. 2020. « Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants ». *Phytochemistry Reviews* 19 (5): 1199-1209.

Sweidan, Nuha I., Reema A. Abu Khalaf, Alaa'M Shatat, et Wa'ed A. Hammad. 2022. « Therapeutic Potential of Silybum marianum and Pergularia tomentosa Extracts from Jordanian Origin in Diabetes Mellitus ». *Current Bioactive Compounds* 18 (8): 64-71.

References bibliographie

- Tam, L. S., T. Y. Chan, W. Kt Leung, et J. A. Critchley. 1995. « Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. » *Australian and New Zealand journal of medicine* 25 (3): 258.
- Tan, Zhuotao, Hongmin Ma, Qing Li, Lingling Pu, Yang Cao, Xudong Qu, Chenjie Zhu, et Hanjie Ying. 2016. « Biosynthesis of optically pure chiral alcohols by a substrate coupled and biphasic system with a short-chain dehydrogenase from *Streptomyces griseus* ». *Enzyme and Microbial Technology* 93: 191-99.
- Tanaka, Yoshikazu, Nobuhiro Sasaki, et Akemi Ohmiya. 2008. « Biosynthesis of plant pigments: anthocyanins, betalains and carotenoids ». *The Plant Journal* 54 (4): 733-49.
- Tandon, Sheela, et R. P. Rastogi. 1976. « Wikstromol, A new lignan from wikstroemia ». *Phytochemistry* 15 (12): 2053-56.
- Tang, Guo-Yi, Cai-Ning Zhao, Xiao-Yu Xu, Ren-You Gan, Shi-Yu Cao, Qing Liu, A. O. Shang, Qian-Qian Mao, et Hua-Bin Li. 2019. « Phytochemical composition and antioxidant capacity of 30 Chinese teas ». *Antioxidants* 8 (6): 180.
- Tao, Xiaoming, Wanfang Li, Xin Ma, Xiaoming Li, Weizheng Fan, Xiaomin Xie, Tahar Ayad, Virginie Ratovelomanana-Vidal, et Zhaoguo Zhang. 2012. « Ruthenium-catalyzed enantioselective hydrogenation of aryl-pyridyl ketones ». *The Journal of Organic Chemistry* 77 (1): 612-16.
- Taye, Biruhalem, Mirutse Giday, Abebe Animut, et Jemal Seid. 2011. « Antibacterial activities of selected medicinal plants in traditional treatment of human wounds in Ethiopia ». *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 1 (5): 370-75.
- Turner, Nicholas J. 2003. « Directed evolution of enzymes for applied biocatalysis ». *Trends in biotechnology* 21 (11): 474-78.
- Umezawa, Toshiaki. 2003. « Diversity in lignan biosynthesis ». *Phytochemistry Reviews* 2 (3): 371-90.
- Vlietinck, A. J., T. De Bruyne, S. Apers, et L. A. Pieters. 1998. « Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection ». *Planta medica* 64 (02): 97-109.

References bibliographie

- Wang, Junlin, Yanan Zhang, Huanhuan Liu, Yong Shang, Linjun Zhou, Penglin Wei, Wen-Bing Yin, Zixin Deng, Xudong Qu, et Qianghui Zhou. 2019. « A biocatalytic hydroxylation-enabled unified approach to C19-hydroxylated steroids ». *Nature communications* 10 (1): 3378.
- Wang, W. 1990. « Interactions of Western antihypertensive drugs and Chinese drugs ». *Zhong xi yi jie he za zhi= Chinese journal of modern developments in traditional medicine* 10 (5): 303-4.
- Weng, Jing-Ke, et Clint Chapple. 2010. « The origin and evolution of lignin biosynthesis ». *New Phytologist* 187 (2): 273-85.
- Wilfred, Vermerris, et Ralph Nicholson. 2006. *Phenolic compound biochemistry*. Springer.
- Willekens, Hilde, Dirk Inzé, Marc Van Montagu, et Wim Van Camp. 1995. « Catalases in plants ». *Molecular Breeding* 1 (3): 207-28.
- Willför, S. M., A. I. Smeds, et B. R. Holmbom. 2006. « Chromatographic analysis of lignans ». *Journal of Chromatography A* 1112 (1-2): 64-77.
- Xie, Yuan-Yuan, Dan Yuan, Jing-Yu Yang, Li-Hui Wang, et Chun-Fu Wu. 2009. « Cytotoxic activity of flavonoids from the flowers of *Chrysanthemum morifolium* on human colon cancer Colon205 cells ». *Journal of Asian natural products research* 11 (9): 771-78.
- Yadav, J. S., P. Thirupathi Reddy, S. Nanda, et A. Bhaskar Rao. 2002. « Stereoselective synthesis of (R)-(-)-denopamine, (R)-(-)-tembamide and (R)-(-)-aegeline via asymmetric reduction of azidoketones by *Daucus carota* in aqueous medium ». *Tetrahedron: Asymmetry* 12 (24): 3381-85.
- Yang, Gensheng, Zhimin Ou, Shanjing Yao, et Jiangyan Xu. 2009. « Asymmetric reduction of 3-chloropropiophenone to (S)-3-chloro-1-phenylpropanol using immobilized *Saccharomyces cerevisiae* CGMCC 2266 cells ». *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 57 (1-4): 83-88.
- Yau, Chi. 2001. « Atropisomerism and the synthesis of lignans ».
- Yıldız, Tülay, et Ayşe Yusufoglu. 2010. « Asymmetric synthesis of new chiral long chain alcohols ». *Tetrahedron: Asymmetry* 21 (24): 2981-87.

References bibliographie

You, Zhi-Neng, Ke Zhou, Yu Han, Bing-Yi Yang, Qi Chen, Jiang Pan, Xiao-Long Qian, Chun-Xiu Li, et Jian-He Xu. 2021. « Design of a self-sufficient hydride-shuttling cascade for concurrent bioproduction of 7, 12-dioxolithocholate and l-tert-leucine ». *Green Chemistry* 23 (11): 4125-33.

Zaher, Mustapha. 2010. « Nouveaux sélecteurs chiraux à base d'aminoglycosides pour la séparation chirale par échange de ligands ». PhD Thesis, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.

Zhao, Guogang, Wanru Sun, et Jianjun Wang. 2015. « Purification and characterization of a novel NADPH-dependent 2-aminoacetophenone reductase from *Arthrobacter sulfureus* ». *Journal of bioscience and bioengineering* 119 (6): 648-51.

Zhou, Andrew Z., Kai Chen, et Frances H. Arnold. 2020. « Enzymatic lactone-carbene C–H insertion to build contiguous chiral centers ». *ACS Catalysis* 10 (10): 5393-98.

Zwingenberger, K., et S. Wnendt. 1995. « Immunomodulation by thalidomide: systematic review of the literature and of unpublished observations. » *Journal of inflammation* 46 (4): 177-211.