



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة زيان عاشور - الجلفة

Université Ziane Achour – Djelfa

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques

Projet de fin d'étude

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Thème

Contribution à l'étude de quelques activités biologiques des composés bioactifs  
de quelques plantes médicinales de la steppe algérienne : synthèse  
bibliographique

Présenté par : HASSAINE Selma

ABDELRAHIM Brahim

ASSALI Messaouda

Devant le jury composé de :

Grade

Président : Mr MOSTEFAOUI Abdellah

MCB

Univ. de Djelfa

Promoteur : Mr KHALED KHODJA Yazid

MCA

Univ. de Djelfa

Examineur : Mr CHIAB Tayab

MCB

Univ. de Djelfa

2021/2022



# Remerciement

*Tous d'abord nous tenons à remercier ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

*Nous exprimons nos profondes gratitude et respectueuses reconnaissances à notre promoteur Monsieur **KHALED KHODJA Yazid** pour son encadrement et ces conseils précieux afin de donner le meilleur de nous-mêmes.*

*Nos remerciements vont aux membres du jury; Monsieur **MOSTEFAOUI Abdellah** et Monsieur **CHIEB Tayeb** qui nous ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

*On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.*

*Nous adressons également nos remerciements à tous nos proches et amis, et qui nous ont encouragés durant nos années d'études.*

*Merci à tous et à toutes.*



**Sommaire**

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Plantes médicinales de la steppe algérienne .....</b>	<b>3</b>
<b>I. Historique .....</b>	<b>3</b>
<b>II. La steppe algérienne .....</b>	<b>3</b>
<b>II.1. Définition .....</b>	<b>3</b>
<b>II.2. Délimitation des steppes algériennes .....</b>	<b>4</b>
<b>II.3. Climat .....</b>	<b>4</b>
<b>II.4. Les sols .....</b>	<b>5</b>
<b>II.5. Les formations végétales .....</b>	<b>5</b>
<b>III. Plantes médicinales de la steppe .....</b>	<b>6</b>
<b>IV.1. Utilisations médicinales .....</b>	<b>7</b>
<b>IV.2. Utilisations pharmacologiques .....</b>	<b>8</b>
<b>Chapitre II : Composés bioactifs des plantes médicinales de la steppe algérienne .....</b>	<b>11</b>
<b>I. Définition .....</b>	<b>11</b>
<b>II. Biosynthèse .....</b>	<b>11</b>
<b>III. Classification .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Les composés phénoliques .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Les alcaloïdes .....</b>	<b>17</b>
<b>3. Les huiles essentielles .....</b>	<b>18</b>
<b>IV. Les méthodes des extractions des compose bioactifs .....</b>	<b>20</b>
<b>1. Techniques d'extraction conventionnelle .....</b>	<b>20</b>
<b>2. Techniques d'extraction non conventionnelles (nouvelle) .....</b>	<b>20</b>

---

<b>Chapitre III : Activités biologiques des composés bioactifs des plantes steppiques .....</b>	<b>24</b>
<b>I. Définition .....</b>	<b>24</b>
<b>II. Mode d'action des composés bioactifs .....</b>	<b>24</b>
1. Les composés phénoliques .....	24
2. Mode d'action des huiles essentielles .....	27
<b>III. Méthodes de détermination des activités biologiques des composés bioactifs .....</b>	<b>31</b>
1. Méthodes d'évaluation <i>in vitro</i> de l'activité antimicrobienne .....	31
2. Détermination des méthodes d'activité antioxydante .....	37
<b>IV. Travaux de recherche antérieurs .....</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>41</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>43</b>
<b>Résumé</b>	

**Liste de figure**

<b>Figure 1:</b> Délimitation des steppes algériennes.....	4
<b>Figure 2 :</b> <i>Rosmarinus officinalis L</i> .....	7
<b>Figure 3 :</b> <i>Marrubium vulgare L</i> .....	7
<b>Figure 4 :</b> <i>Artemisia herba alba</i> .....	8
<b>Figure 5 :</b> <i>Artemisia campestris L</i> .....	8
<b>Figure 6 :</b> <i>Stipa tenacissima</i> .....	8
<b>Figure 7:</b> <i>Cynodon dactylon L</i> .....	8
<b>Figure 8:</b> Voies de production de trois grands groupes des composés bioactifs d'origine végétale .....	12
<b>Figure 9.</b> Structure de base des polyphénols.....	13
<b>Figure 10.</b> Structure moléculaire de base flavonoïdes.....	15
<b>Figure 11.</b> Structure de base des coumarines.....	15
<b>Figure 12 :</b> Structure de base des lignanes .....	16
<b>Figure 13.</b> Schéma de la réaction de peroxydation lipidique .....	25
<b>Figure 14 :</b> Quelques composés phénoliques prometteurs .....	26
<b>Figure 15 :</b> Mécanismes d'action des huiles essentielles.....	27
<b>Figure 16 :</b> Méthodes de diffusion sur gélose, méthode de diffusion sur disque d'extrait microbien.....	32

**Figure 17** : méthode de diffusion d'huile essentielle sur gélose à l'aide  
de puits *Aspergillus niger* comme microorganisme test.....34

**Figure 18** : Méthode de microdilution en bouillon d'extrait de plante  
contre *B. subtilis* utilisant la résazurine comme indicateur de croissance.....35

**Figure 19** : Préparation de l'inoculum microbien McFarland par la suspension  
directe de colonies, comme recommandé par les directives du CLSI.....35

**Figure 20** : Flux de travail des analyses rapides de disques foliaires ABTS, DPPH  
et PPR pour une mesure rapide de l'antioxydant activité des échantillons  
de plantes.....37

**Liste des tableaux**

**Tableau 1** : Classement de quelques plantes steppiques selon leurs parties utilisées et leurs utilisation thérapeutique.....10

**Tableau 2** : Avantages comparatifs et limites de différent méthodes d'extraction des compose bioactifs ..... 23

**Tableau 3** : Mode d'action anti-inflammatoire des composés phénoliques. .... 27

**Tableau 4** : Milieux de culture, taille de l'inoculum microbien et conditions d'incubation pour les méthodes de test de sensibilité aux antimicrobiens, comme recommandé par le CLSI.....32

***Liste des Abréviations***

**CMI** : concentration minimale inhibitrice

**COX-2**: cyclo-oxygénase-2

**DPPH** : ( 1,1-diphényl-2-picryl hydrazyl ( a,a-diphényl-b picryl hydrazyl )

**FICI** : indice de concentration inhibitrice fractionnaire

**HE** : Huiles essentielles

**LPO** : peroxydation lipidique

**MABP** : médicaments à base de plantes

**MDA** : Malon dialdéhyde

**MHA** : gélose Mueller Hinton

**MHB** : bouillon Mueller Hinton

**OMS** : l'Organisation Mondiale de la Santé

**PM**: Les plantes médicinales

**QS** : quorum sensing

**ROS** : réactives oxygénés pecies

**SDS** : dodécyl sulfate de sodium

# **Introduction**

## **Introduction**

Depuis l'antiquité l'homme utilise les plantes à des fins thérapeutiques. Il y a deux cents ans, les moyens thérapeutiques naturels étaient les seuls traitements disponibles pour l'humanité. Les plantes sont utilisées pour soulager les maladies et soigner les blessures. Il existe environ 500 000 espèces de plantes sur la terre, dont environ 10 000 ont une valeur médicinale. (Daoud *et al.*, 2022).

Les plantes médicinales sont une ressource précieuse pour la majorité de la population et sont le principal moyen par lequel les individus se guérissent. Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est répandu dans certains pays du monde, notamment les pays en voie de développement (Hamel *et al.*, 2018) . Selon l'Organisation Mondiale de la Santé plus de 80% de la population ont régulièrement recours à la médecine traditionnelle et aux plantes médicinales pour le traitement de diverses pathologies, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne (Jiofack *et al.*, 2009).

L'Algérie possède une flore riche et diversifiée, notamment dans les steppes, Il existe plus de 1000 espèces ayant des vertus médicinales (Chenouf, 2009). La phytothérapie est courante dans la société algérienne et de nombreuses plantes sont utilisées en thérapeutique traditionnelle. L'utilisation de ces plantes ne se limite pas aux maladies bénignes mais s'étend aux maladies incurables (Hamel *et al.*, 2018).

La valeur médicinale des plantes tient à leur richesse en molécules actives. Parmi ces molécules, on retrouve, les coumarines, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tanins, les lignanes, les terpènes et les flavonoïdes (Bahorun, 1998). Les composés bioactifs d'une plante font l'objet de nombreuses recherches, ils ont un intérêt multiple, ils sont mis à profit dans l'industrie alimentaire, cosmétique et pharmaceutique. Ils sont largement utilisés en thérapie comme anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, antioxydants et anti-radicalaires (Kahlouche, 2013).

Les composés bioactifs peuvent être identifiés et caractérisés à partir de diverses parties de la plante telles que les feuilles, la tige, la fleur et les fruits (Azmir *et al.*, 2013). L'extraction des matières végétales peut être effectuée par diverses procédures

l'extraction des méthodes non conventionnelles plus respectueuses de l'environnement en raison d'une moindre utilisation de produits chimiques synthétiques et organiques ([Vinatoru et al. 1997](#)) et techniques d'extraction conventionnelles ([Azmir et al. 2013](#)).

L'analyse de la bibliographie médicale algérienne montre que les données sur les plantes médicinales des steppes et leurs composés bioactifs sont très fragmentées et dispersées. Dans ce contexte, l'objectif de la présente étude est de faire une synthèse bibliographique sur l'état actuel des recherches concernant les diverses activités biologiques des composés bioactifs de quelques plantes médicinales de la steppe algérienne. Le présent travail est scindé en trois parties:

- ❖ La première partie décrit les plantes médicinales de la steppe algérienne en citant les utilisations traditionnelles et les effets thérapeutiques
- ❖ La deuxième partie est consacrée à l'étude des différentes classes de composés bioactifs des plantes médicinales de la steppe algérienne ainsi que les méthodes d'extraction et d'identification
- ❖ Le troisième chapitre est dédié à l'étude du mode d'action des composés bioactifs et les méthodes d'évaluation des activités biologiques ainsi que les travaux de recherche antérieurs.

# **Chapitre I**

## **Plantes médicinales de la steppe algérienne**

## Chapitre I : Plantes médicinales de la steppe algérienne

### I. Historique

En Algérie l'usage de plantes médicinales est une tradition de mille ans (Miara *et al.*, 2008). Les premiers livres sur les plantes médicinales ont été écrits au IX<sup>ème</sup> siècle par les Oranais Isha-Ben Amran et Abdallah-Ben-Lounes, qui ont décrit les usages de nombreuses plantes médicinales, mais la plus grande production de livres a eu lieu au XVII<sup>e</sup> siècle. pendant le colonialisme français de 1830 à 1962, les botanistes réussissent à cataloguer un grand nombre d'espèces à des fins médicinales, et en 1942, Fourment Et Roques mentionnent 200 espèces décrites et étudiées (Ben Houhou, 2015). Le travail le plus récent publié sur les plantes médicinales Algériennes est reporté dans les ouvrages de Beloued (1998) et Baba Aissa (1999) (Mokkadem, 1999).

L'Algérie est le plus grand pays riverain de la Méditerranée .Il est connue par sa variété de plantes médicinales et aromatiques, ainsi que par sa variété d'usages populaires dans l'ensemble des terroirs du pays. Ce sont des savoir-faire ancestraux, transmis de génération en génération dans la population, le plus souvent rurale (Hadjadj *et al.*, 2019). Dans le Hoggar, dans certaines régions reculées sans médecin, les Touaregs se soignent avec des plantes médicinales et aromatiques, et les secrets qu'ils connaissent se transmettent de père en fils. En Kabylie, quand la neige tombe et que les routes sont coupées, les montagnards utilisent des plantes médicinales et aromatiques pour se soigner. Les nomades combattent l'indigestion avec de l'armoise blanche (Sahi, 2016).

### II. La steppe algérienne

#### II.1. Définition

Le terme steppe évoque d'immenses étendues plus ou moins arides, à relief peu accusé, couvertes d'une végétation basse et clairsemée. Pour la phytogéographie, il s'agit de formations végétales basses et ouvertes, dominées par des espèces pérennes, dépourvues d'arbres, où le sol nu apparaît dans des proportions variables (Le Houerou, 1995). Selon Bencherif (2011), la steppe est un écosystème caractérisé par une formation végétale hétérogène discontinue plus ou moins dense, constituée de plantes herbacées et arbustives xérophiiles de hauteur limitée, et souvent avec des sols pauvres et à faible teneur en matière organique.

## II.2. Délimitation des steppes algériennes

La steppe algérienne est la plus grande d'Afrique du nord, couvrant plus de 20 millions d'hectares. Elle est située entre l'Atlas Tellien au nord et l'Atlas Saharien au sud. Elle se présente comme une vaste bande régionale s'étendant de la frontière tunisienne à la frontière marocaine sur 1000km de long et 300km de large à l'exclusion des Aurès, à l'Est (Figure 1) (Montchaussé, 1972).

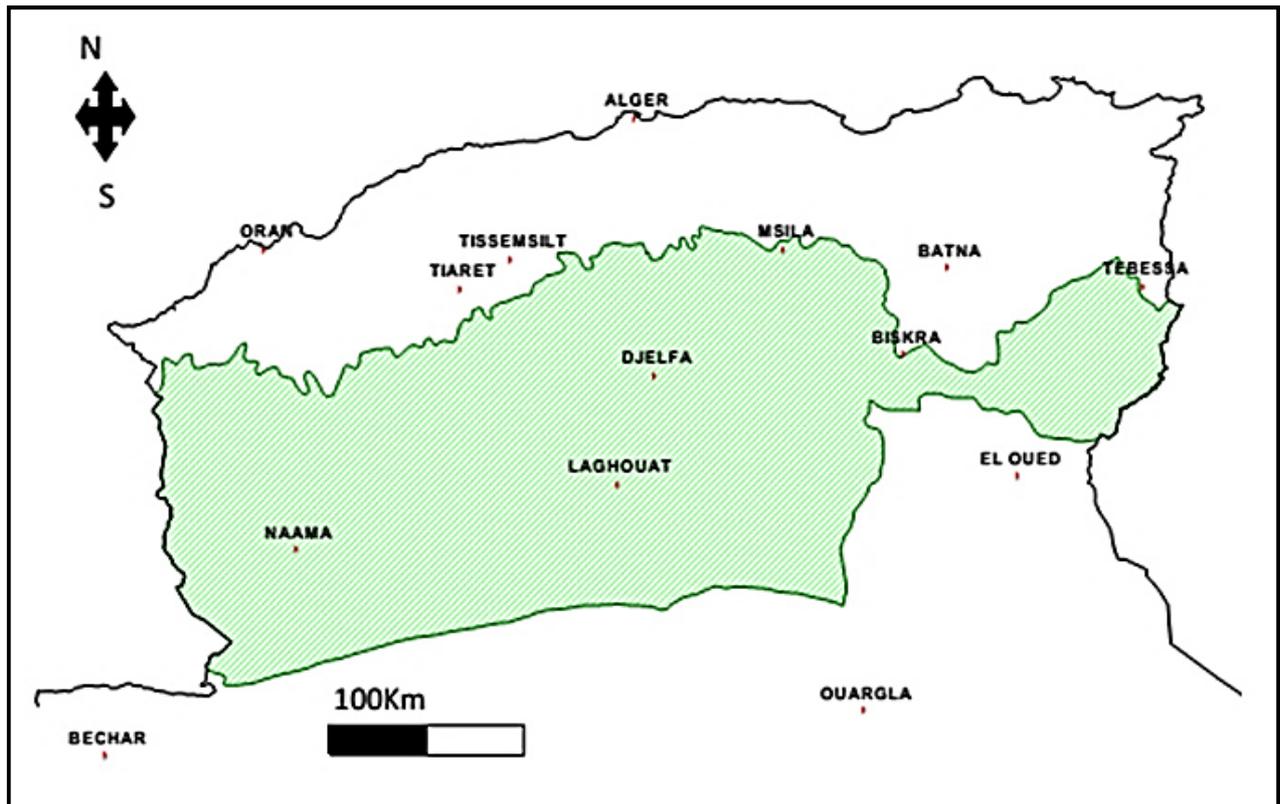


Figure 1: Délimitation des steppes algériennes (Miara *et al.*, 2008).

## II.3. Climat

Sur le plan écologique, les régions steppiennes constituent la zone tampon entre la côte algérienne et l'Algérie saharienne, ce qui limite les impacts climatiques négatifs sur la première région. La steppe est caractérisée par un climat de type méditerranéen avec des étés secs et chauds et des hivers pluvieux et froids, irrégularités des précipitations, augmentation des températures et durée des périodes sèches estivales (Le Houérou, 1996).

- **Pluviométrie**

La pluviométrie moyenne annuelle est faible (entre 100 et 400 mm/an) et sa répartition est irrégulière dans le temps et dans l'espace. Les pluies se caractérisent par leur brutalité (averses) et leurs aspects orageux. Ces deux phénomènes favorisent l'érosion hydrique (Nedjraoui et Bédrani, 2008)

- **Température**

La température joue un rôle important dans la vie des végétaux et des animaux. Il s'agit surtout des températures extrêmes, l'Algérie steppique reste dans sa plus grande partie comprise entre les isothermes +1°C et +3°C, l'amplitude thermique annuelle est généralement supérieure à 20°C (Le Houérou, 2004).

- **Vents**

Une autre caractéristique du climat steppique est le vent violent. En effet, celui de l'hiver occasionne des dégâts; celui de l'été venant du Sahara (sirocco), est le plus catastrophique; est un vent chaud qui souffle de 20 à 30 jours par an et a des effets dégradants sur la végétation. Ces variations de précipitations et de températures ont des conséquences sur l'état de la végétation (Nedjimi et Guit, 2012).

#### **II.4. Les sols**

Les sols steppiques sont caractérisés par la présence de dépôts calcaires, de faibles niveaux de matière organique et une forte sensibilité à l'érosion et à la dégradation. Les ressources en eau sont faibles, non renouvelables, inégalement réparties et développées à volonté. Il existe 6 500 points d'eau, dont plus de 50 % ne sont plus utilisés (Bensouiah, 2006)

#### **II.5. Les formations végétales**

Les steppes algériennes est une zone de végétation basse et discontinue constituée de petits plants, généralement en touffes ou en buissons plus ou moins dispersés (Yabrir *et al.*, 2015). Selon Nedjraoui et Bédrani (2008) Les steppes algériennes sont dominées par 4 principaux types de formations végétales : les steppes graminéennes à base d'alfa (*Stipa tenacissima*) et de sparte (*Lygeum spartum*) et les steppes chamaephytiques à base d'armoïse blanche (*Artemisia herba alba*) et de *Hamada scoparia* localisées sur les regs. Des formations azonales sont représentées par les espèces psammophiles et les espèces halophiles.

### III. Plantes médicinales de la steppe

Les plantes médicinales (PM) sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents (Sanago, 2006). Une grande diversité de plantes médicinales pousse dans les steppes algériennes (Boukerker, 2016), parmi les plantes qui poussent dans les steppes algériennes les familles des plantes Cupressacées, Rhamnacées, Zygophyllacées, Cucurbitacées, Caryophyllacées, Apiacées et Plantaginacées (Madani *et al.*, 2016). Mais les familles plus dominantes on trouve:

- **Lamiacées** : La famille des Lamiacées (*Lamiaceae*) ou Labiées (*Labiatae*) comprenant environ 6000 espèces et près de 210 genres (Seghier, 2021) .parmi les espèces répandues dans les steppes algériennes en abondance: Iklil (*Rosmarinus officinalis* L) (Figure 2) et Temeriouit (*Marrubium vulgare* L.) (Figure 3).



**Figure 3** : *Rosmarinus officinalis* L.  
(Farkhondeh *et al.*, 2019)

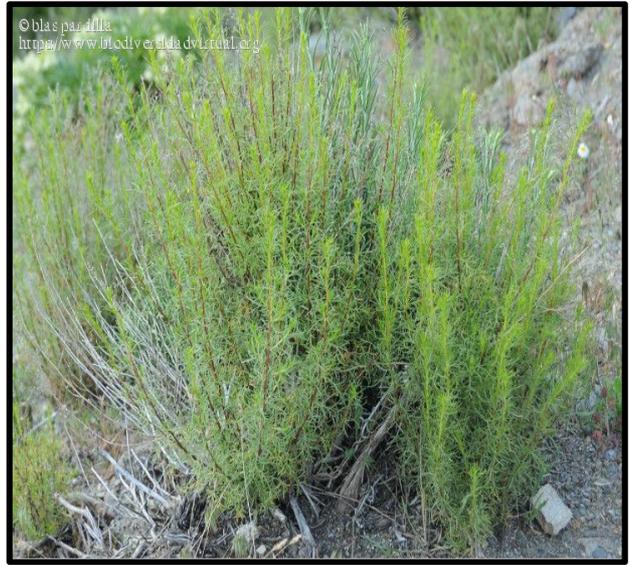


**Figure 2** : *Marrubium vulgare* L. (Nedjimi *et al.*, 2020)

- **Astéracées** : La famille Astéracées comprenant 25000 espèces et 1500 genres. parmi les espèces répandues dans les steppes algériennes : Chih (*Artemisia herba alba*) (Figure 4) Dgouft (*Artemisia campestris* L.) (Figure 5).



**Figure 4** : *Artemisia herba alba*  
(Boukhennoufa *et al.*, 2021)



**Figure 5** : *Artemisia campestris* L  
(Dib *et al.*, 2017).

- **Poacées** : La famille Poacées comprenant 12 000 espèces groupées en 780 genres parmi les espèces plus répandues dans les steppes algériennes: alfa (*Stipa tenacissima* L.) (Figure6) Nedjem (*Cynodon dactylon* L.) (Figure7)



**Figure 6** : *Stipa tenacissima*  
(Nedjimi *et* Guit, 2012)



**Figure 7**: *Cynodon dactylon* L.  
(González *et al.*, 2018).

## IV. Utilisations traditionnelles et effets thérapeutiques

### IV.1. Utilisations médicinales

Les plantes médicinales sont toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles médicaments (Sofowora, 2010). Elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine, feuille, fleur (Dutertre, 2011). Les plantes médicinales contiennent généralement des mélanges de composés chimiques différents qui peuvent agir individuellement, de manière additive ou en synergie pour améliorer la santé (Bouzidi, 2018).

La médecine utilisant les plantes, autrement appelée phytothérapie, est la méthode de traitement la plus ancienne au monde (Verbois, 2015). De nombreuses espèces de plantes médicinales de la steppe algérienne sont connues pour leurs vertus thérapeutiques et sont traditionnellement utilisées par populations rurales et urbaines pour traiter divers maladies, le [Tableau 1](#) représente quelques plantes steppiques et leurs Utilisation thérapeutique (Miara *et al*, 2019).

### IV.2. Utilisations pharmacologiques

Les plantes médicinales servent pour les productions de produits pharmaceutiques (Adouanes, 2016). Les plantes médicinales sont connues comme le principal référentiel de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme une source indispensable de matières premières pour développer de futurs médicaments Récemment .Depuis peu, un grand nombre de molécules d'origine naturelle sont utilisées comme thérapies alternatives en raison de l'absence d'effets secondaires par rapport aux médicaments de synthèse (Khaled Khodja *et al.*, 2021)

L'industrie pharmaceutique utilise principalement les plantes médicinales qui contiennent des substances chimiques à effet médicinal connu. Il est estimé à environ 25% de tous les médicaments « modernes » la proportion de médicaments dérivés, directement ou indirectement, de plantes médicinales, principalement grâce à l'application de technologies modernes (extractions successives, criblage à haut débit...) aux connaissances traditionnelles. Et dans le cas de classes thérapeutiques telles les anticancéreux ou les anti-infectieux, cette proportion atteint les 60 % (Hélène, 2013).

En Algérie, le marché pharmaceutique à base de plantes est en nette progression, puisque l'Algérie compte viser le développement de la production locale et devenir une plateforme de production nationale. La plupart des espèces végétales rentrant dans la composition de médicaments à base de plantes (MABP) appartiennent à la famille des Lamiaceae : extrait de thym pour Thymoseptine® et Brancare, extrait de menthe entrant dans la composition des spécialités (Stopcolique®, Gaz bébé®, Confort bébé®) (Hallouch, 2021).

Parmi les médicaments obtenus à partir de plantes on trouve Bronchonet® qui a sa place dans le traitement des Rhume toux et bronchite simple Bronchite simple qui est fabriqué à partir d'extraits de l'espèce *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae) *Piper longum* L. (Piperaceae) , *Ocimum sanctum* L. (Lamiaceae) , on aussi trouve Permixon® Il est utilisé des Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie qui est fabriqué à partir *Serenoa repens* (Arecaceae) .On aussi citer Thymoseptine® utilisé dans le traitement de maux de gorge enrouement, gorge irritée extrait fluide de *thymus vulgaris* l. (lamiaceae) (Bouzabata, 2017). L'artémisinine, substance isolée d'une *Artemisia annua* est utilisée dans le traitement des formes résistantes contre la malaria (Adouane, 2016).

Des études réalisées sur certaines plantes médicinales de la steppe algériennes, montrent que ces plantes possèdent une forte activité antioxydant et une teneur élevée en composés phénoliques plus importante que les plantes alimentaires courantes. Il a été également noté dans ces études, que ces plantes algériennes sont de forts piègeurs des radicaux libres et peuvent être considérés comme une bonne source d'antioxydants naturels à des fins médicinales et commerciale (Mansour, 2015). Plusieurs des études pharmacologiques ont montré que l'efficacité d'*Artemisia herba alba* en tant qu'agent antidiabétique, antiparasitaire, antibactérien, antiviral, antioxydant, anti malarien, antipyrétique, antispasmodique et antihémorragique (Boudjelal, 2013).

**Tableau 1:** Classement de quelques plantes steppiques selon leurs parties utilisées et leurs utilisation thérapeutique (Madani *et al.*, 2016 ; Adli *et al.*, 2020 ; Yabrir *et al.*, 2018).

Nom scientifique	Nom local	Parties utilisées	Mode d'utilisation	Utilisation thérapeutique
<i>Artemisia herba alba</i>	Chih	Plante entière	Décoction, tisane, poudre	diabétique, vermifuge antispasmodique
<i>Artemisia campestris L.</i>	Tgofet	Feuilles	Décoction, tisane	Troubles digestifs Anti hémorragique.
<i>Santolina rosmarinifolia L.</i>	Jaeda	Feuilles	Décoction, tisane	colon, fièvre.
<i>Anthemis arvensis L.</i>	Baboundj	Fleurs	Décoction, tisane, poudre	Antalgiques, inflammation de la gorge, stomachique
<i>Rosmarinus officinalis L.</i>	Aklil	Partie aérienne	Décoction, tisane, poudre, fumigation	Anti-inflammatoire, Anti-inflammatoire, antispasmodique
<i>Origanum glandulosum Desf</i>	Zaater	Partie aérienne	Décoction, tisane, poudre	rhume, douleur menstruelle
<i>Atriplex halimus L.</i>	G'taf	Partie aérienne	poudre, tisane	Kyste hydatique
<i>Mentha pulegium L</i>	Fliou	Partie aérienne	Décoction, tisanes	vomissements, diarrhée, douleurs abdominales,
<i>Marrubium vulgare L.</i>	Temeriouit	Partie aérienne	Décoction, tisane	tonique, dépuratif, stomachique, expectorant
<i>Juniperus oxycedrus L.</i>	Aaraar	Partie aérienne	Décoction, tisane, poudre	eczéma, diarrhée
<i>Peganum harmala L.</i>	Harmel	Des graines	Décoction, tisane, fumigation	vermifuge, diurétique
<i>Ziziphus lotus (L)</i>	Sedra	Feuilles	décoction, macération	Diurétique, anti inflammatoire émoullient, sédatifs
<i>Myrtus communis</i>	Rihan	Feuilles	Poudre, Décoction	eczéma, maladies de la peau
<i>Lepidium sativum L</i>	Hab el rachad	Des graines	Décoction, tisane, poudre macération	fracture, anthelminthique, anémie, fatigue
<i>Stipa tenacissima L.</i>	Halfa	feuilles	Décoction, tisane	contre les problèmes de la tension
<i>Ruta chalepensis L.</i>	Fidjel	Partie aérienne	Infusion	diarrhée, vomissements
<i>Colocynthis vulgaris Schrad</i>	Hadja	Fruits, Graines	Macération, Poudre	Diabète, constipation
<i>Allium flavum L.</i>	Nedjem	Feuilles	Décoction	Anuria
<i>Malva aegyptiaca L.</i>	Khobbeiz	Feuilles	Macération	Constipation
<i>Allium flavum L.</i>	El koureth	Fruits	poudre	Piqûres d'insectes
<i>Salvia verbenaca L.</i>	Zargtoun	Feuilles	poudre	Blessures
<i>Thapsia garganica L.</i>	Bounafaa	plante entière	Décoction	Antirhumatismal

## **Chapitre II**

# **Composés bioactifs des plantes médicinales de la steppe algérienne**

## Chapitre II : Composés bioactifs des plantes médicinales de la steppe algérienne

### I. Définition

Les composés bioactifs dans les plantes sont des composés produits par les plantes ayant des effets pharmacologiques ou toxicologiques chez l'homme et les animaux. Les composés végétaux bioactifs sont produit sous forme de métabolites secondaires qui ne sont pas nécessaires au fonctionnement quotidien du plant, comme la croissance, mais jouent un rôle important dans la compétition, la défense, l'attraction et la signalisation (Dudareva et Picherskye, 2000). Ces composés peuvent donc être définis comme des métabolites végétaux secondaires provoquant des effets pharmacologiques ou toxicologiques chez l'homme et l'animal (Bernhoft, 2010).

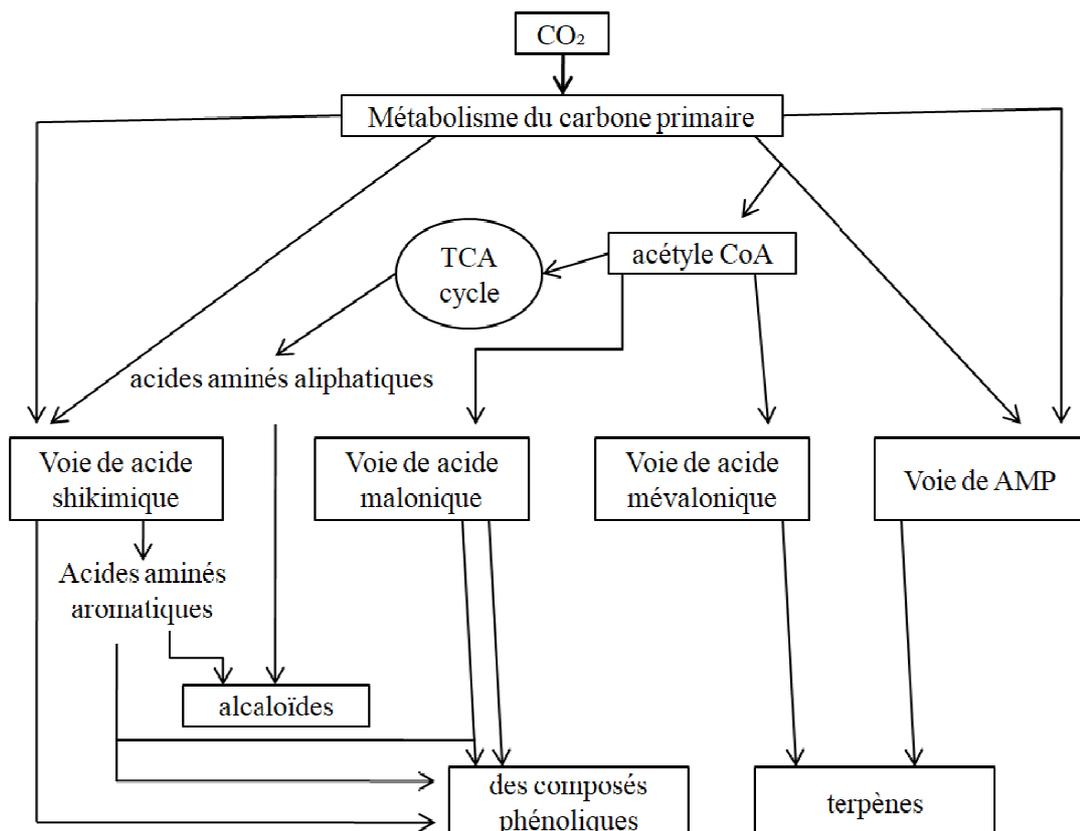
Les composés bioactifs constituent un groupe de produits naturels qu'il convient d'explorer pour leurs propriétés antioxydantes, anti microbiennes, anti-inflammatoires et anti carcinogènes ou mutagènes (Epifano *et al.*, 2007). La pharmacie utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche trouve chez les plantes des molécules actives nouvelles ou des matières premières pour la hémisynthèse de composés actifs (Kahlouche, 2013).

### II. Biosynthèse

La majorité des composés bioactifs appartiennent à l'une ou l'autre de plusieurs familles dont chacun possède des caractéristiques structurales particulières découlant de la manière dont elles sont synthésées, il existe quatre voies principales pour la biosynthèse de ces composés : (1) la voie de l'acide shikimique, (2) la voie de l'acide malonique,(3) la voie de l'acide mévalonique , (4) la voie non mévalonique (MEP ) (Tiaz et Zeiger, 2006)

- ❖ **Biosynthèses des terpènes:** tels que les trichothécènes et les gibbérélines sont des composés de plusieurs unités d'isoprène dérivées de la voie mévalonate (Studt et Tudzynski, 2014). Les enzymes clés de la biosynthèse des terpènes sont les terpènes cyclases, dont les sesquiterpènes cyclases et les diterpènes cyclases pour la formation des terpènes cycliques complexes. Les prényl transférases pour la synthèse des diterpènes indoliques et les phytoènes synthases pour la formation de caroténoïdes (Figure 8) (Zeilinger *et al.*, 2015).

- ❖ **Biosynthèses des alcaloïdes** : comprennent des composés apparentés qui sont biosynthétisés sous forme des mélanges complexes par la contribution de la voie de l'acide shikimique et de la voie du mévalonate, car ils sont généralement dérivés du tryptophane, un acide aminé aromatique et du pyrophosphate de diméthylallyl (Keller *et al.*, 2005).
- ❖ **Biosynthèses des composés phénoliques** : les polyphénols sont synthétisés par deux voies biosynthétique
- ❖ **La voie de shikiamat** : cette voie conduit après transamination et désamination aux acides cinnamiques et à leurs nombreux dérivés tels que les acides benzoïques ou les phénols simples (Knaggs, 2003).
- ❖ **La voie d'acétate** : qui conduit à des poly B-coesters (Poly acétates) de longueur variable menant par cyclisayion a des composés polycycliques tels que les dihydroxy-1,8 anthraquinones ou les naphtoquinones (Nackz et Shahidi, 2004).



**Figure 8** : Voies de production de trois grands groupes des composés bioactifs d'origine végétale (Tiaz et Zeiger, 2006).

### III. Classification

Les composés bioactifs des plantes sont divisés en trois catégories principales : les terpènes et les terpenoïdes (environ 25000 types), les alcaloïdes (environ 12000 types) et les composés phénoliques (environ 8000 types) (Tiaz et Zeiger, 2006). Les plant médicinales de djelfa (steppe algériennes) telles que *Ruta chalepensis* (Fidjel), *Ajugaiva* (Chendgoura) et *Matricaria chamomilla*, (Babounj), ont été étudiées pour la présence de composés photochimiques (métabolites secondaires) à savoir alcaloïdes, terpenoïdes, et phénols (Salah et Mohammed, 2022). De nombreuses études ont montré que ces composés possèdent des activités antitumorales, antivirales, antibactériennes, anticancéreuses, anti-inflammatoires, antioxydantes et de nombreuses autres activités (Jain *et al.*, 2019).

#### 1. Les composés phénoliques

##### 1.1. Définition

Les composés phénoliques des végétaux correspondent à un vaste ensemble de molécules qui ont toutes en commun un noyau benzénique portant un ou plusieurs hydroxyles libres ou engagés dans une autre fonction (Macheix *et al.*, 2005). Ils sont des produits du métabolisme secondaire des végétaux, et sont distribués dans tous les organes de la plante (Apak *et al.*, 2007). L'*Atriplex halimus* est une espèce algérienne communément appelée «Guettaf» (Aouissat *et al.*, 2011). En Algérie, l'*Atriplex* est spontanée dans les étages bioclimatiques semi-arides et arides des plus grandes superficies correspondant aux zones dites steppiques (Batna, Biskra, Boussaâda, Djelfa, Saïda, M'sila, Tébessa, Tiaret) (Berri, 2008). La flore steppique algérienne est une source importante de phytoconstituants, y compris des composés phénoliques, des flavonoïdes, des flavonols (Figure 9) (OuldKaddour *et al.*, 2019).

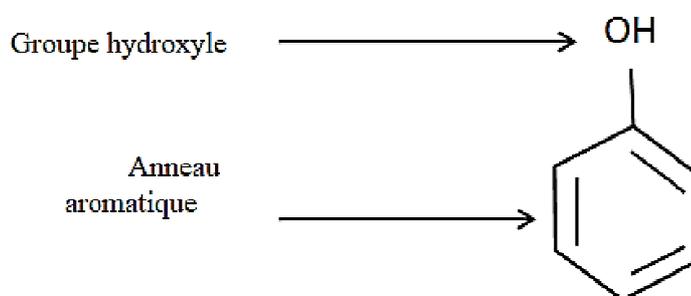


Figure 9 : Structure de base des polyphénols (Manallha, 2012).

## 1.2. Répartition et localisation des composés phénoliques dans la plante

Les composés phénoliques s'accumulent principalement au niveau de deux sites à savoir, la paroi cellulaire où sont présentes les lignines (et quelquefois certains flavonoïdes associées aux lignines comme l'acide férulique) et la Vacuole où sont stockés les phénols solubles (acides chlorogénique, anthocyanes, flavonols, tannins). Au niveau tissulaire une répartition inégale des composés phénoliques est également observée dans les différents tissus d'une plante (Taylor *et al.*, 2005).

Les anthocyanes et les pigments de type flavonols sont généralement présents dans les couches cellulaires externes des organes végétaux, les esters hydroxycinnamiques peuvent également être très inégalement répartis dans les différents tissus (Dias *et al.*, 2016). Les polyphénols sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollens, fruits, graines, et bois) à des proportions variables les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tannins sont les plus représentés (Lugasi *et al.*, 2003).

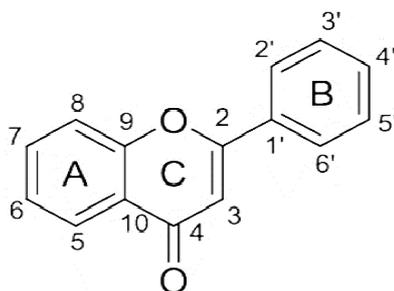
## 1.3. Classification des composés phénoliques

Les différentes classes et sous-classes de polyphénols sont généralement basées sur leurs structures chimiques, ce qui fait référence au nombre de cycles phénoliques qu'ils possèdent et aux éléments structuraux liant ces cycles, dans ce contexte, les principaux groupes de composés phénoliques sont : les acides phénoliques, les coumarines, les flavonoïdes, les stilbènes, les tanins, les lignanes et la lignine (Costa *et al.*, 2013 ; Silva, 2013).

### 1.3.1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques ils sont omniprésents dans les cellules de photosynthèse et se trouvent couramment dans les fleurs, les légumes, les noix, les graines, les tiges, les fleurs, le thé, le vin, la propolis et le miel (Mills et Bone, 2000). La structure de base des flavonoïdes possède 15 atomes de carbone disposés en deux cycles aromatiques reliés par une chaîne linéaire de trois atomes de carbone, cette structure se représente généralement sous la forme d'un noyau flavan disposé en trois anneaux (Figure 10) (Harborn *et al.*, 1975). Les flavonoïdes sont connus depuis longtemps pour être synthétisés dans des sites particuliers et sont responsables de la couleur, de l'arôme des fleurs et des fruits (Ju Yh *et al.*, 2004).

Selon [Boullard \(2001\)](#), Le romarin est une plante des coteaux arides, garrigues et lieux rocheux de la région méditerranéenne. Qui sont dues à la présence des flavonoïdes ([Piozzi, 1996](#)).



**Figure 10** : Structure moléculaire de base des flavonoïdes ([Collin et Crouzet, 2011](#)).

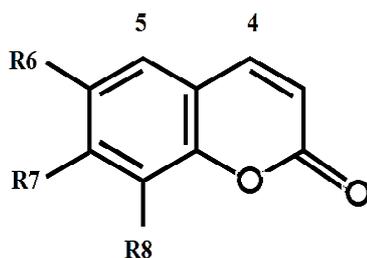
Dans une classification structurelle plus profonde, les flavonoïdes peuvent être divisés en 13 classes ([De Giada, 2016](#)). Les composés les plus répandus dans la nature sont les flavonols, les flavones, les flavanones, les flavanols et les anthocyanidines ([Bravo, 1998](#)).

### 1.3.2. Acides phénoliques

Le terme d'acide phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique ([Bruneton, 1993](#)). La variation structurelle des acides phénoliques dépend du nombre et la position des groupes hydroxyle sur le cycle aromatique. Les acides phénoliques ont deux structure distinctes : l'acide hydroxycinnamique et l'acide hydroxybenzoïque. Les acides benzoïques les plus courants sont trouvés dans l'écorce des plantes ligneuses ([Maldini et al., 2009](#) ; [Pawar et al., 2018](#)).

### 1.3.3. Les coumarines

Sont dérivées des 1,2-benzopyrones ces molécules se retrouvent dans les plantes supérieures ou elles sont issues de la voie générale des phénylpropanoïdes ([Harbone, 1999](#)) et sont sujettes à de nombreuses modifications. Les coumarines ([Figure 11](#)) continuent de recevoir de l'attention pour leurs diverses bioactivités ([Mueller, 2004](#)).



**Figure 11** : Structure de base des coumarines ([Igor, 2002](#)).

### 1.3.4. Les tannins

Les tannins sont un groupe des polyphénols à haut poids moléculaire. Les tannins sont des molécules fortement hydroxylés et peuvent former des complexes insolubles lorsqu'ils sont associés aux glucides, aux protéines et aux enzymes digestives, réduisant ainsi la digestibilité des aliments. Ils peuvent être liés à la cellulose et aux nombreux éléments minéraux (Alkurd *et al.*, 2008). Il existe deux types de tanins : Les tanins condensés qui sont de gros polymères de flavonoïdes Et les tanins hydrolysables qui sont polymères composent d'un noyau monosacchridique (Bernhoft, 2010).

### 1.3.5. Lignanes

Ce type de composés phénoliques est un dimère ou une oligomère qui se forme en raison de l'Union de l'alcool monoligol-p-coumarylique, de l'alcool coniferylique et de l'alcool sinapylique (Vermeris *et Nicholson*, 2006). Ils sont généralement lipophiles, les lignanes (Figure 12) sont présent aux concentrations les plus élevées dans les graines oléagineuses (Bernhoft, 2010).

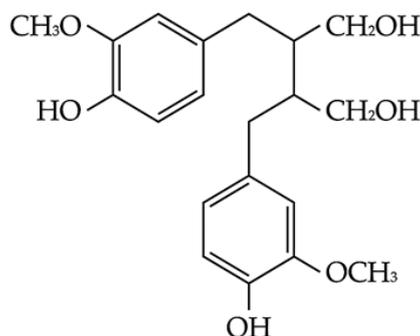


Figure 12 : Structure de base des lignanes (Neal *et al.*, 2012).

### 1.3.6. Les stilbènes

Sont des composés phénoliques qui contiennent deux cycle aromatiques reliés par hétérologue pont .le resvératrol (3, 5,4-trihydroxystilbéne). Est les stilbéne référence dans le raisin et le vin (Antoniolli *et al.* 2015).

## 1.4. Propriétés et thérapeutiques des composés phénoliques

Les polyphénols sont des antioxydants qui ont plusieurs propriétés biologiques : anti-diabétique, anticancéreuse, anti-inflammatoire, cardioprotectrice, antivirales antiasthmatique,

antiseptique, hépato-protecteur, antifongique, antibactériennes, antivirales etc. (Kumar et Pandey, 2013). Les flavonoïdes sont connus pour avoir des propriétés médicinales et jouent un rôle majeur dans les traitements médicaux, ce sont de puissants antioxydants solubles dans l'eau et des piègeurs de radicaux libres, qui préviennent les dommages cellulaires oxydatifs et ont une forte activité anticancéreuse, ils sont utilisés comme agents anti-inflammatoires, antispasmodiques et antiallergiques (Mills *et al.*, 2000).

Il a été rapporté que les flavonoïdes pourraient améliorer la circulation sanguine et abaisser la pression. Les flavonoïdes ont également un effet biochimique, qui inhibe certaines enzymes telles que l'aldose réductase, la xanthine oxydase, la phosphodiesterase, l'ATPase, etc., Ils ont également un rôle régulateur de différents hormones comme les œstrogènes, les androgènes et hormones thyroïdiennes (Ju YH *et al.*, 2004). La quercétine flavonoïde a montré des effets anti-diabétiques bénéfiques (Vessal *et al.*, 2003 ; Abdelmoaty *et al.*, 2010).

Les tanins plus gros sont utilisés comme astringents en cas de diarrhée, de saignement cutanés et de transsudats (Bernhoft, 2010). Plusieurs lignanes présentent une activité clinique sous forme d'effets phytoestrogéniques, cathartiques ou antineoplasiques (Bernhoft, 2010). Les coumarines sont classées comme membres de la famille des benzopyrones de composés qui possèdent un large spectre d'activité biologique comme anticancéreux (Kim *et al.*, 2009) antimicrobien (Sangani *et al.*, 2013) anti-inflammatoire (Hwu *et al.*, 2008) anti-Alzheimer (Raza *et al.*, 2012) et analgésique, mandataire (Kalkhambkar *et al.*, 2008).

## 2. Les alcaloïdes

Sont des composés azotés hétérocycliques, les principaux métabolites dont ils sont dérivés comprennent des acides aminés tels que le tryptophane, la tyrosine et la lysine, sont un groupe de composés chimiques naturels, comprenant la plus grande classe unique de métabolites végétaux secondaires (Okmade *et al.*, 2004). Selon l'étude Labioth (2019) *Hammada elegans* est une plante steppique très riche en alcaloïdes.

### 2.1. Classification des alcaloïdes

- ❖ **Alcaloïde vrais** : Ils sont issus seulement du règne végétal, ils existent à l'état de sels et sont biosynthétiquement formés à partir des acides aminés.

- ❖ **Pseudo-alcaloïde** : Il s'agit dans la majorité des alcaloïdes terpéniques. Ils présentent le plus souvent, toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ne sont pas dérivés des acides aminés.
- ❖ **Proto-alcaloïde** : Ce sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique. Ils ont une réaction basique et sont élaborés in vivo à partir des acides aminés (Bouhadjera, 2005).

## 2.2. Propriétés et thérapeutiques des compose Alcaloïdes

Les alcaloïdes ont une histoire d'orée de 3000 ans dans l'utilisation médicale humaine en tant que purgatif, antitussif et sédatifs contre les morsures et serpent, la fièvre et la folie. Ils sont connus pour avoir des effets pharmacologiques secondaire sur les plantes sont utilisé dans les médicaments, comme drogues récréatives et dans les rituels enthéogènes. Alcaloïdes est populaire son activité antipaludique contre le parasite du paludisme, la littérature indique que les alcaloïdes ont une activité biologique considérables (Okmade *et al.*, 2004). De nombreux alcaloïdes sont également toxiques pour d'autres organisme (Ju YH *et al.*, 2004).

## 3. Les huiles essentielles

### 3.1. Définition

Les huiles essentielles, appelées aussi "*essence*" ou "*huiles volatiles*", sont des substances odorantes, volatiles, de nature hydrophobe totalement solubles dans les alcools, l'éther et les huiles végétales et minérales. Lorsqu'elles sont pures et naturelles, elles ne contiennent aucun corps gras et uniquement constituées de molécules aromatiques volatiles (Duval, 2012), obtenu à partir d'une matière première végétale (Bruneton, 2016).

### 3.2. Localisation et répartitions des huiles essentielles

- ❖ Les plantes synthétisent et sécrètent des infimes quantités d'essence aromatique. Certaines familles se caractérisent par le grand nombre d'espèces à essences qu'elles groupent, en particulier Myrtacées, Lauracées, Rutacées, Astéracées, Lamiacées, Apiacées, Cupressacées, Poacées et Zingibéracées (Bruneton, 1999 ; Benayad, 2008 ; Degryse *et al.*, 2008).

- ❖ Les HE sont des sécrétions naturelles élaborées par le végétal et contenues dans les cellules ou parties de la plante comme celles des fleurs (rose), sommités fleuries (lavande), feuilles (citronnelle), écorces (cannelier), racines (iris), fruits (vanillier), bulbes (ail), rhizomes (gingembre) ou graines (muscade). Pour certaines HE comme celles de lavande ou de sauge, c'est la plante entière qui est utilisée.
- ❖ précisent que les H.E. sont produites dans le cytoplasme des cellules sécrétrices et s'accumulent en général dans les cellules glandulaires spécialisées recouvertes d'une cuticule. Elles sont stockées soit dans des cellules transformées en cellules à essence (Lauracées, Zingibéracées), dans des poils glandulaires épidermiques ((Lamiacées), Géraniacées, Verbénacées), des poches sphériques sécrétrices Schizogénèses (Asteracées Rutacées, Myrtacées), des canaux glandulaires sécréteurs (lysigènes) voire des papilles (Conifères, Ombellifères) (Serrato *et al.*, 1997 ; Parthasarathy *et al.*, 2008).

### 3.3. Composition des huiles essentielles

Les constituants des huiles essentielles appartiennent, de façon quasi exclusive, à deux groupes caractérisés par des origines biogéniques distinctes: le groupe des terpènes d'une part et le groupe des composés aromatiques dérivés du phénylpropane, beaucoup moins fréquents. Elles peuvent également renfermer divers produits issus de processus dégradatifs mettant en jeu des constituants non volatils (Bruenton, 1999).

#### 3.3.1. Les terpenoïdes

Les terpenoïdes sont synthétisés via l'isoprène, un bloc de construction à cinq carbones, les monoterpenoïdes sont constitués de deux unités isoprènes et les sesquiterpenoïdes de trois unités, ils sont appelés terpenoïdes de faible poids moléculaire et représentent la catégorie la plus diversifiée de constituants végétaux, sont lipophiles et ont également tendance à se volatiliser facilement, la famille de plantes la plus connue pour ces composés est la *Lamiacée* (Bernhoft, 2010).

Les plans de steppe algérien (Lyas *et al.*, 2019) riches des huiles essentielles, *Artemisia campestris* L (Tgouft) et *Artemisia herba alba* Asso (Chih) indiquent un chémotype riche en monoterpènes pour l'huile essentielle d'*A. campestris* L. dominé par le  $\beta$ -pinène (20,75 %) et du

limonène (10,46%) et du  $\gamma$  terpinene (10,18 %) et une abondance d'espèces chimiques sésquiterpéniques avec un chemotype davanone pour l'huile essentielle d'*A. herba alba* Asso, (Touil *et al.*, 2014 ).

### 3.3.2. Les composés aromatiques

Dérives du phenylpropane (C6-C3), ils sont beaucoup moins fréquents que les précédents, un noyau aromatique est couplé à un Chain de trois carbones (Bruneton, 1993).

### 3.3.3. Les composés d'origines diverses

Lors de la préparation des huiles essentielles certains composés aliphatiques de faibles masse moléculaire, sont entraînés lors de l'hydrodistillation (carbures, acides, alcools, aldéhydes, esters) (Bruneton, 1993).

## 3.4. Propriétés et thérapeutique d'huile essentielle

- ❖ Liquides à température ambiante, les huiles essentielles sont volatiles, ce qui les différencie des huiles fixes. Très rarement colorées, ce sont « des liquides d'odeur et de saveur généralement fortes » (Wichtl et Anton, 1999).
- ❖ Elles sont peu miscibles à l'eau, voire non miscibles. En revanche, elles sont généralement assez solubles dans les solvants organiques (Budavari *et al.*, 1996). Dans les médicaments, la fonction des huiles essentielles dépasse l'aromatisation et la production d'antiseptique. Le potentiel thérapeutique de ces composés montre leurs bienfaits dans le traitement du cancer, des problèmes cardiovasculaires, des infections bactériennes, virales, du diabète et dans la lutte contre le stress oxydatif (Edris, 2007)

## IV. Les méthodes des extractions des compose bioactifs

Les compose bioactifs des déchets végétaux peuvent être extraites par différentes méthodes qui peuvent être classées en 2 grandes catégories : techniques conventionnelles et nouvelles (Narashs *et al.*, 2018).

### 1. Techniques d'extraction conventionnelle

Les techniques classiques considérées comme des techniques conventionnelles car elles sont utilisées depuis longtemps. La base de ces techniques est essentiellement la puissance

d'extraction Par solvant et chaleur appliquée ou leur combinaison .les principale technique conventionnelle comprennent (1) l'extraction Soxhlet, (2) hydrodistillation et (3) la macération. (Khoddami *et al.*, 2013).

### 1.1. L'extraction Soxhlet

L'extracteur Soxhelt a été proposé pour la première fois par le chimiste allemand Franz Ritter Von Soxhlet (1879) (Soxhlet, 1879). Il été conçu principalement pour l'extraction de lipides, généralement , un petite quantité d'échantillon sec est placée dans un dé à coudre , le doigt de gant est ensuit place dans un ballon à distiller qui contient les solvant d'intérêt particulier , après avoir atteint un niveau de trop-plein , la solution du port –cosse est aspiré par un siphon , Le siphon décharge la solution dans le ballon de distillation , cette solution port extrait solutés dans le liquide an vrac , le soluté est resté dans le ballon de distillation et le solvant retourne au lit solide de plant : le processus s'exécute a plusieurs reprises jusqu'à ce que l'extraction soit terminée (Vankar, 2004).

### 1.2. L'hydrodistillation

C'est un technique classique pour extrait des huile importantes et dives composés bioactifs à partir des sources végétales et elle utilise avant des déshydrater un échantillon de plante. Il existe 3 types d'hydrodistilation : la distillation à l'eau et à la vapeur, la distillation à l'eau et la distillation directe à la vapeur (Vankar, 2004).

L'étape de départ d'un hydro–distillation est conditionnement de l'échantillon végétal dans un compartiment alambic Ensuit, une quantité suffisant d'eau est ajoutée et bouillie. La vapeur peut également être utilisée comme alternative. L'eau chaud et la vapeur fonctionnent comme des agents d'élimination efficaces pour les compose bioactifs des cellules végétales. Le mélange de vapeur huile et d'eau est condense par refroidissement indirecte a Léau. Le mélange condense se déplace vers inspireteur à partir du condenseur .ici les compose bioactifs et huile se séparèrent automatiquement de l'eau (Silva *et al.*, 2005).

### 1.3. La macération

Il devenu populaire en tant que technique peu couteuse pour obtenir des composés bioactifs et des huile essentielles. Il est très adapte aux faibles extractions et se compose de plusieurs étapes :

- ❖ Le premier est broyage complet des échantillons de plantes en minuscules particules pour un mélange correct avec le solvant
- ❖ Dans 2<sup>ème</sup> étape, une quantité appropriée de solvant, appelée menstruum, est versée dans un récipient ferme
- ❖ Dans 3<sup>ème</sup> étape, le liquide est jeté et une grande quantité de solution préparée est obtenue en pressant le résidu solide de ce processus d'extraction
- ❖ Enfin, la filtration est utilisée pour séparer le liquide presse pour éliminer les impuretés parfois, l'agitateur pendant la macération est utilisé pour augmenter l'extraction de 2 manières : (1) pour augmenter la diffusion et (2) pour éliminer la solution concentrée de la surface de l'échantillon pour un nouveau solvant au menstruum pour un meilleur rendement d'extraction (Narashans *et al.*, 2018).

## **2. Techniques d'extraction non conventionnelles**

Les nouvelles techniques émergent en raison des limitations des méthodes conventionnelles. Les méthodes d'extraction conventionnelles se caractérisent par la difficulté d'obtenir une pureté élevée, l'utilisation de solvant coûteux, et temps d'extraction plus long (De Castro et Garcia, 1998). Pour faire face à ces limitations, de nouvelles techniques ont été développées. Plusieurs techniques nouvelles et émergentes sont actuellement utilisées pour le processus d'extraction (Paré *et al.*, 1994), les principales techniques nouvelles sont pressions dans le [Tableau 2](#).

**Tableau 2 :** Avantage comparatifs et limites de différent méthodes d'extraction des compose bioactifs (Narashans *et al.*, 2018).

Techniques	Extraction assistée par ultrason (EAU)	Extraction de fluide supercritique (SFE)	Extraction en phase solide	Liquide-liquide extraction (LLE)	Extraction assistée par micro-ondes
<b>Avantages</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins d'énergie et dépaissances usage.</li> <li>-Rendement de produit plus élève. Temps de traitement court et moins d'utilisation produit chimiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Viscosité plus faible et coefficient de diffusion plus élève que extraction par solvant liquide, ce qui donne meilleur transfert de masse</li> <li>- convient au compose volatils car réalise à température ambiante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de séparation est plus rapide que LLE</li> <li>-Facile a utiliser avec peu d'effort manuels</li> <li>- haute répétabilité que LLE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Convient aux échantillons liquides. Méthode standard, facile et bon marche pour déterminer le phénol dans l'eau</li> <li>Peut-être utilise à température ambiante pour évite la dégradation des composés phénoliques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Meilleur qualité et haute sélectivité des extraites souhaites.</li> <li>- Haut rendement d'extraction et moins de temps d'extraction</li> <li>-Rentable par rapport à la technique d'extraction par solvant</li> <li>-Temps d'extraction court par rapport l'extraction assistée par ultrason</li> </ul>
<b>Limites</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une optimalisons appropriée de la fréquence des ultrason , de la puissance nominales se l'appareil , de la propagation du cycle ,de la puissance d'entre ,de la géométrie du système est requise pour un rendement maximale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne convient pas à la plupart des échantillons de médicaments et de produits pharmaceutique</li> <li>-Les molécules polaires ne peuvent pas être</li> <li>-Dissoutes thermodynamique de système couteuse compliquée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-cher que LLE.</li> <li>-Spécifiquement pour les composés plus polaires</li> <li>-ne convient pas à l'analyse volatile en raison de pertes par évaporation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nécessite des produits chimiques dangereux et couteux.</li> <li>-Travail intensif.</li> <li>-Nécessite beaucoup de temps pour l'analyse des échantillons.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-les appareil et équipements sont chers</li> <li>-le fonctionnement est difficile par rapport(EAU)</li> <li>-Faible rendement d'extraction pour compose no polaire</li> </ul>

## **Chapitre III**

### **Activités biologiques des composés biactifs des plantes steppiques**

## Chapitre III : Activités biologiques des composés bioactifs des plantes steppiques

### I. Définition

Selon Mosby (2009) activité biologique est les effets bénéfiques ou indésirables d'un médicament sur la matière vivante. Lorsqu'un médicament est un mélange chimique complexe, cette activité est exercée par le principe actif de la substance. L'activité biologique joue un rôle crucial puisqu'elle suggère des utilisations des composés dans les applications médicales. Cependant, les composés chimiques peuvent présenter des effets indésirables et toxiques qui peuvent empêcher leur utilisation dans la pratique médicale.

### II. Mode d'action des composés bioactifs

#### 1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont présents chez tous les végétaux supérieurs. Depuis longtemps, le biologiste s'est intéressé aux composés phénoliques en raison de leur participation bien connue à des structures essentielles comme la lignine, à la coloration bleue, rouge ou jaune de certains tissus végétaux ou encore à leur participation à la protection de la plante vis-à-vis de son environnement biologique (agents pathogènes) ou physique (rayonnement U.V.) (Li *et al.*, 1993 ; Lois et Buchanan, 1994).

#### A. Lutte contre l'oxydation

En particulier, l'attention des chercheurs a été attirée par le fait que, par leur nature même, les composés à fonction phénolique présentent une activité antioxydante, ce fait simple que tout un chacun a pu vérifier est expliqué par un mécanisme aujourd'hui parfaitement élucidé celui de la réaction de peroxydation (ou autoxydation) lipidique (Figure 13) (Hennebelle *et al.*, 2004). Cette réaction radicalaire se déroule en trois phases que nous rappelons ici :

##### ❖ Initiation

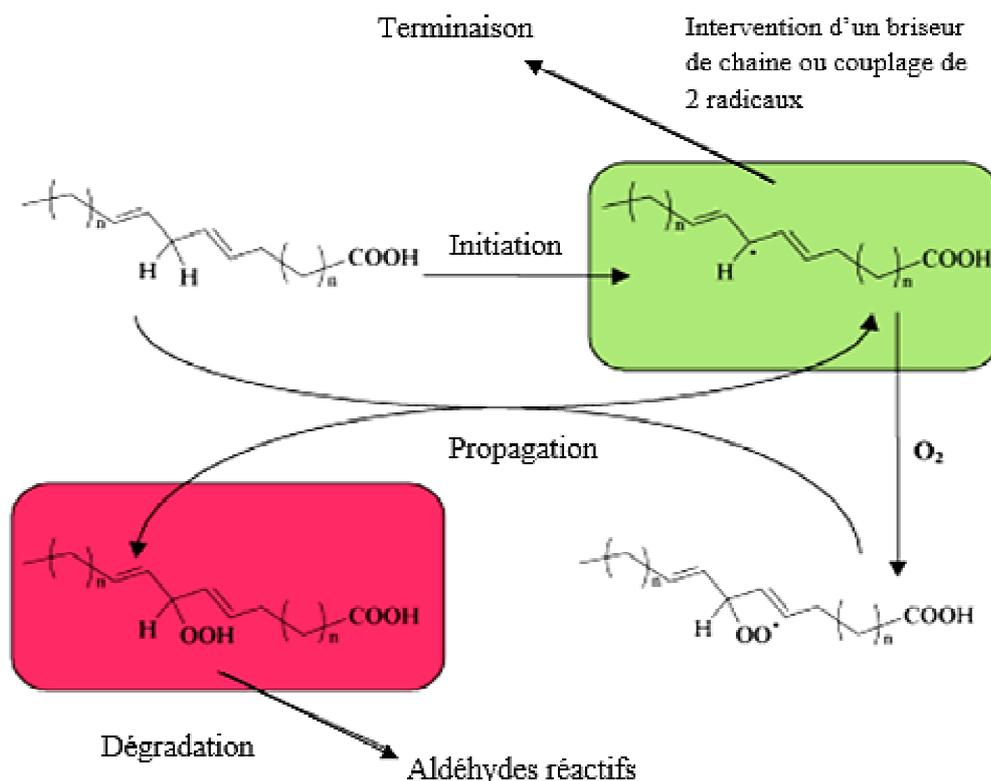
Elle consiste en la rupture homolytique, occasionnée par un initiateur radicalaire, d'une liaison C-H de la chaîne d'un acide gras, ce qui en fait un composé radicalaire très réactif vis-à-vis de l'oxygène et qui va donc se transformer en radical peroxyde (Hennebelle *et al.*, 2004).

### ❖ Propagation

Au cours de laquelle le radical peroxyde va arracher un hydrogène à un autre acide gras, créant un nouveau radical et entretenant ainsi une réaction en chaîne, pour se transformer en hydro peroxyde, ce dernier finira par se dégrader en aldéhydes volatiles expliquant l'odeur nauséabonde (Hennebelle *et al.*, 2004).

### ❖ Terminaison

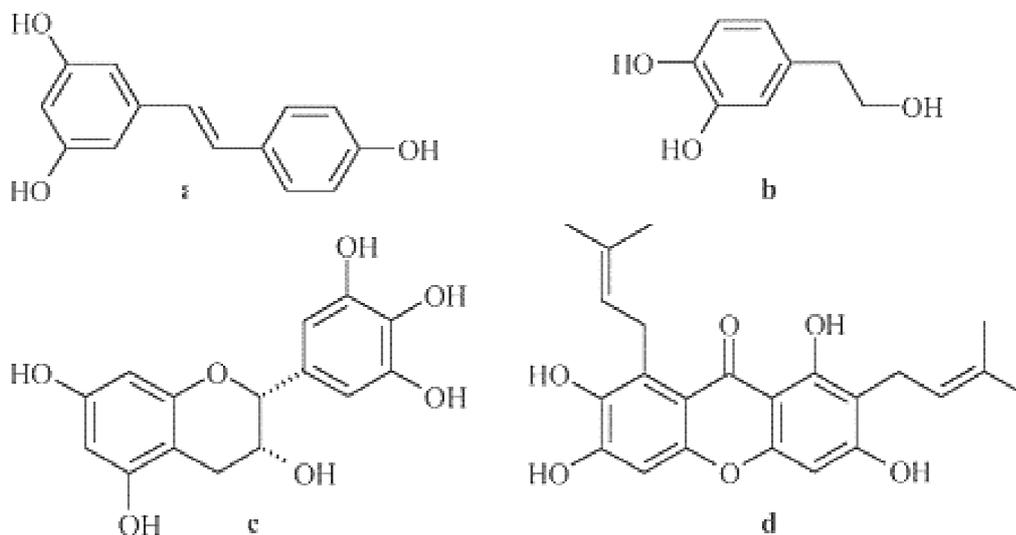
Entraînée par la réaction de deux radicaux pour donner une espèce moléculaire ou par intervention d'un composé anti-oxydantes, dit « briseur de chaîne », cette réaction suscite encore aujourd'hui un grand intérêt de la part des chercheurs, car elle a lieu *in vivo* et qu'elle constitue un modèle simple d'étude et d'évaluation des substances antioxydantes. Dans notre organisme, des lésions d'origine radicalaire sont en effet susceptibles de modifier la structure des lipides, sucres, protéines et même acides nucléiques (Hennebelle *et al.*, 2004).



**Figure 13** : Schéma de la réaction de peroxydation lipidique (Hennebelle *et al.*, 2004).

Les étapes encadrées sont celles où la réaction radicalaire peut être interrompue ; **En vert** : la réaction s'arrête par couplage de deux radicaux ou par intervention d'un antioxydant briseur de chaîne sans conséquence néfaste. **En rouge** : l'hydro peroxyde formé, instable, se dégrade en aldéhydes responsables de l'odeur liée au rancissement, qui, *in vivo*, peuvent provoquer des lésions sur d'autres molécules.

De nombreuses molécules possédant des propriétés anti-oxydantes ont été isolées du monde végétal, toutes de nature plus ou moins phénolique, leurs représentants les plus défendus sont le resvératrol du raisin (Jang *et al.*, 1997), du thé vert (Lambert *et al.*, 2003), et de l'huile d'olive (Tuck et Hayball, 2002), la mangostine (xanthone issue de *Garcinia mangostana* L., de la famille des Guttifères) (Williams *et al.*, 1995) (Figure 14).



**Figure 14 :** Quelques composés phénoliques prometteurs (Hennebelle *et al.*, 2004).

Le resvératrol du raisin (a), l'hydroxytyrosol de l'olive (b), la (-)-épicatéchine, une proanthocyanidine du thé vert (c) et la -mangostine, une xanthone du mangoustanier (d).

## B. Lutte contre l'inflammation

Le mécanisme d'action des composés phénoliques est exécuté par une variété d'activités inhibitrices des pro-inflammatoires et/ou de l'expression génique un composé phénolique individuel ou un mélange d'entre eux peuvent exercer une activité anti-inflammatoire de plusieurs façons ; tandis que les médicaments (Hämäläinen *et al.*, 2007).

**Tableau 3** : Mode d'action anti-inflammatoire des composés phénoliques (Dulce *et al.*, 2016).

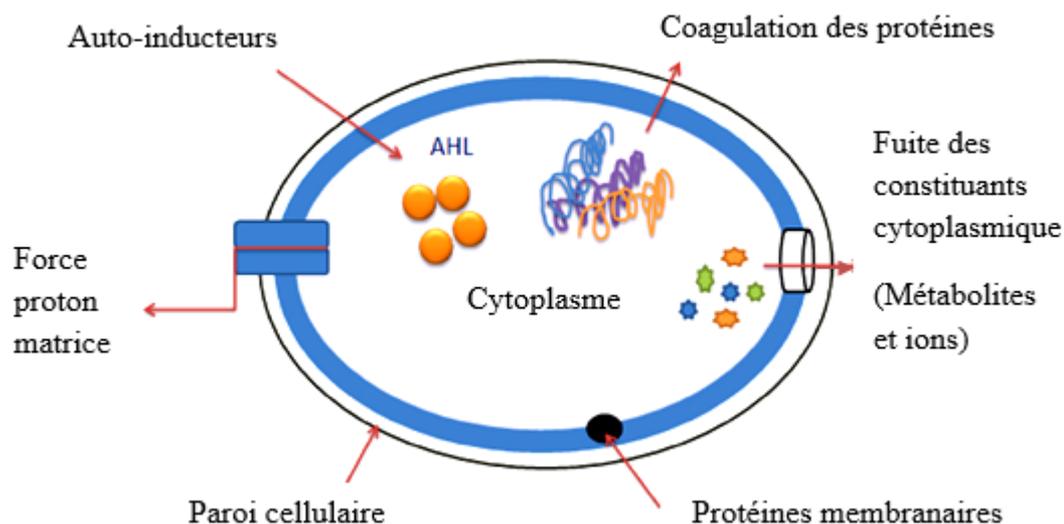
Composés phénoliques	Type de phénolique	Activité inhibitrice (mécanisme d'action)
Génistéine	Isoflavone	Activations de STAT-1 et NF- $\kappa$ B, induite par le LPS expression d'iNOS, et production de NO
Daidzein	Isoflavone	
Quercétine	Flavonol	
Isorhamnetin		
Naringénine	Flavanone	Expression iNOS

## 2. Les huiles essentielles

Les HE sont des composés organiques naturels complexes de structures organiques très variées (Duquéniois *et Anton*, 1968). Elles possèdent des propriétés antimicrobiennes, anti oxydantes, anti-inflammatoires, et anticancéreuses. Ces dernières années, de nombreuses études ont révélé l'efficacité des HE et de leurs constituants chimiques comme source de nouveaux produits naturels bioactifs, y compris contre le cancer (Rasoanaivo *et al.*, 2013; Zapata *et al.*, 2014).

### A. Mécanismes d'action antibactérienne

Les principales cibles d'action des HE et de leurs composés sont indiquées d'une manière générale sur la Figure 15 (Bouyahya *et al.*, 2017).



**Figure 15** : Mécanismes d'action des huiles essentielles sur la cellule bactérienne (Bouyahya *et al.*, 2017).

#### ❖ Action sur la membrane cellulaire

Le caractère lipophile des molécules constituant les HE les rend capables de pénétrer dans la double couche phospholipidique de la membrane cellulaire et de s'accumuler entre les phospholipides, entraînant des changements de conformation et éventuellement un manque de régulation de la membrane cellulaire, ce qui perturbe ainsi le transport membranaire des substances nutritives (Cox *et al.*, 2001).

#### ❖ Action sur les acides gras membranaires

La présence des HE dans la cellule bactérienne, même à des concentrations inférieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI), diminue le taux des acides gras insaturés qui sont généralement responsables de la fluidité membranaire. Cela cause des modifications structurales de la membrane (Di Pasqua *et al.*, 2007).

#### ❖ Action sur les protéines

Les différents composants des HE peuvent agir sur les protéines présentes dans les bactéries et peuvent affecter la division cellulaire. Le cinnamaldéhyde, par exemple, est capable d'inhiber la séparation des cellules de *Bacillus cereus*. L'action de cinnamaldéhyde sur la division cellulaire réside dans l'inhibition de l'assemblage du complexe FtsZ (un régulateur de division cellulaire chez les procaryotes) avec les anneaux-Z localisés sur les sites de division cellulaire (Domadia *et al.*, 2007).

#### ❖ Mode d'action contre l'ATP

La production d'ATP dans les cellules procaryotes se produit à la fois dans la paroi cellulaire au niveau de la membrane, par la chaîne respiratoire, et dans le cytosol par la glycolyse. La modification dans la membrane cellulaire affecte légèrement le processus du couplage énergétique conduisant à une perturbation entre l'équilibre du pool d'ATP intra- et extracellulaire (Turgis *et al.*, 2009).

#### ❖ Action contre le quorum sensing

Aujourd'hui, il est bien clair que le QS est fortement associé au développement de la résistance aux antibiotiques via l'induction de la formation des biofilms. D'où la nécessité de cribler des molécules qui pourraient avoir un effet anti-QS. Dans ce contexte, plusieurs travaux

récemment réalisés ont montré que les HE présentent de véritables candidats contre le QS (Luís *et al.*, 2016 ; Luciardi *et al.*, 2016).

## **B. Mode d'action des huiles essentielles comme agents anticancéreux**

Bien que plusieurs recherches aient été réalisées dans le domaine de la chimiothérapie en utilisant des substances isolées à partir de plantes aromatiques, peu d'études ont abordé le mécanisme par lequel une HE entière ou l'un de ses constituants agit sur les cellules tumorales, et même si la plupart des études rapportent une toxicité spécifique sur les cellules cancéreuses en l'absence d'une toxicité sur les cellules témoins, certains composés tels que le saffrole ou l'isoeugénol sont bien connus comme des molécules dangereuses, et l'évaluation de la toxicité des constituants des HE *in vitro* et, en particulier, *in vivo* est d'une importance cruciale (Bakkali *et al.*, 2008).

### **❖ Inhibition de l'inflammation et stress oxydatif**

De nombreuses études ont démontré que les effets anticancéreux de certains composés des HE sont associés à la diminution de l'inflammation et au stress oxydatif, les composés comme l'eugénol diminuent l'inflammation en agissant sur des facteurs tels que la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), des cytokines et des facteurs inflammatoires, tels que l'IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-alpha et PGE2 (Hussain *et al.*, 2011).

### **❖ Production d'espèces réactives de l'oxygène dans la cellule cancéreuse**

Plusieurs constituants terpéniques des HE tels que le  $\beta$ -caryophyllène peuvent induire spécifiquement la production des ROS (reactives oxygens pecies) dans les mitochondries des cellules cancéreuses sans augmenter le niveau du stress oxydatif dans les cellules normales (Park *et al.*, 2011). Le thymol semble produire un radical phénoxy, un intermédiaire stable, qui génère des radicaux libres et des dérivés oxydés de quinones, qui sont associés à la mort des cellules de mélanome et d'ostéosarcome (Satooka *et al.*, 2012 ; Chang *et al.*, 2011).

### **❖ Surexpression et désintoxication du foie**

Le blocage d'enzymes de la phase d'initiation de la cancérogenèse par certains terpénoïdes est probablement associé à l'induction des enzymes de phase I et de phase II du métabolisme des xénobiotiques, ce qui permet de métaboliser les cancérogènes et de réduire leur impact sur l'ADN

et, par conséquent, la diminution des risques liés à l'apparition d'un cancer tels que le limonène (composé majoritaire retrouvé dans l'HE de citron) (Chaudhary *et al.*, 2012).

#### ❖ Modification du potentiel membranaire des mitochondries

Kim *et al.* 2012 ont démontré que l'induction de l'apoptose par le géraniol dans le cancer de la prostate est associée à une dépolarisation de la membrane mitochondriale dans ces cellules cancéreuses (Kim *et al.*, 2012), de plus, les cellules cancéreuses sont souvent hyper polarisées, et les terpènes contribuent à leur dépolarisation et restaurent les processus normaux de la cellule (Deb Dipanwita *et al.*, 2011).

#### ❖ Activation de l'apoptose par les caspases

Chez les organismes multicellulaires, la cellule est réagie par deux mécanismes distincts, l'apoptose et la nécrose (Lazebnik *et al.*, 1994 ; Whyte *et al.*, 1996), l'apoptose, nommée aussi la mort cellulaire programmée est le résultat des voies de signalisation très complexes conduisant l'activation des gènes impliqués dans la mort programmée (Nagata *et al.*, 1997), et l'une des voies cruciales avec lesquelles des agents anticancéreux ont été développés pour inhiber la croissance des cellules tumorales, cependant, la résistance de ces dernières à la majorité des agents cytostatiques cause un problème majeur dans la thérapie anticancéreuse et, par conséquent, la compréhension mécanistique des voies de signalisation qui contrôlent l'induction de l'apoptose par les agents cytostatiques dans les cellules tumorales est un point extrêmement critique pour améliorer la thérapie anticancéreuse (Bouyahya *et al.*, 2016).

#### ❖ Arrêt du cycle cellulaire

Yin *et al.*, 2012 ont montré que le thymol induit l'arrêt de transition du cycle cellulaire de la phase G0 à la phase G1, Yin *et al.*, 2012 ; Rajput *et al.*, 2013 ont montré que le thymoquinone cible moléculairement la voie Akt et provoque l'arrêt du cycle cellulaire par l'inhibition de la cycline D1 et induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses du sein (Rajput *et al.*, 2013).

#### ❖ Modification des voies de signalisation

-Inactivation de la voie PI3K/Akt/NF-Kb (Bouyahya *et al.*, 2016).

-Modification de la voie de l'AMPK (Bouyahya *et al.*, 2016).

-Modulation dans l'expression des protéines MAPK/ERK (Bouyahya *et al.*, 2016).

### ❖ Effet anti-angiogénique

Il est bien connu que les tumeurs sont irriguées par les capillaires sanguins (angiogenèse), qui fournissent des nutriments, et les composés des HE, tels que les terpènes et certains polyphénols, peuvent réduire et prévenir la formation de réseau alimentant la tumeur, c'est le cas du limonène (Lu *et al.*, 2004).

## III. Méthodes de détermination des activités biologiques des composés bioactifs

Chaque activité a une méthode spécifique pour déterminer l'efficacité d'un extrait ou d'un métabolite secondaire, Des méthodes modernes et innovantes ont contribué à l'identification des molécules bioactives ou des extraits présents dans le solvant brut (Kimouche, 2020).

### 1. Méthodes d'évaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne

Un essai réalisé *in vitro* («dans le verre») signifie qu'il est réalisé en dehors d'un organisme vivant et implique généralement des tissus, des organes ou des cellules isolés. Vous pouvez utiliser des données *in vitro* pour répondre intégralement ou partiellement aux exigences d'information qui, dans l'alternative, nécessiteraient de générer des données au moyen d'essais sur des organismes vivants (essais *in vivo*) (Kimouche, 2020).

#### A. Méthodes de diffusion

##### ❖ Méthode de diffusion sur disque d'agar

Dans cette procédure bien connue, des plaques de gélose sont inoculées avec un inoculum standardisé du micro-organisme testé. Ensuite, filtrez des disques de papier (environ 6 mm de diamètre), contenant le composé à tester à une concentration souhaitée, sont placés sur la surface de la gélose. Les boîtes de Pétri sont incubées dans des conditions appropriées. Généralement, l'agent antimicrobien se diffuse dans la gélose et inhibe la germination et la croissance du micro-organisme testé, puis les diamètres des zones de croissance d'inhibition sont mesurés (Jorgensen *et al.*, 2009).

**Tableau 4 :** Milieux de culture, taille de l'inoculum microbien et conditions d'incubation pour les méthodes de test de sensibilité aux antimicrobiens, comme recommandé par le CLSI (Balouiri *et al.*, 2016).

Méthodes	Microorganisme	Le milieu	Taille finale de l'inoculum	Température	Temps
Méthode de diffusion sur disque	Bactérie	MHA	(0.5McFarland) (1-2)*10 <sup>8</sup> CFU/mL	35 ± 2	16-18
	Levure	MHA+GMB <sup>a</sup>	(0.5McFarland) (1-5)*10 <sup>6</sup> CFU/mL	35 ± 2	20-24
	Moisissure	MHA non supplémenté	(0.4-5)*10 <sup>6</sup> CFU/mL	-	-
Micro dilution de bouillon	Bactérie	MHB	5*10 <sup>5</sup> *CFU/mL	35 ± 2	20
	Levure	RPMI 1640 <sup>b</sup>	(0.52.5)*10 <sup>3</sup> CFU/mL	35	24-48
	Moisissure	RPMI 1640 <sup>b</sup>	(0.45)*10 <sup>4</sup> CFU/mL	35	48
Macro dilution de bouillon	Bactérie	MHB	5*10 <sup>5</sup> CFU/mL	35 ± 2	20
	Levure	RPMI 1640 <sup>b</sup>	(0.52.5)*10 <sup>3</sup> CFU/mL	35	46-50
	Moisissure	RPMI 1640 <sup>b</sup>	(0.45)*10 <sup>4</sup> CFU/mL	35	48
Dilution gélosée	Bactérie	MHA	10 <sup>4</sup> CFU/spot	35 ± 2	16-20
Test de temps mort	Bactérie	MHB	5*10 <sup>5</sup> CFU/mL	35 ± 2	0, 4,18 et 24

**MHA :** Gélose Mueller Hinton (Mueller Hinton Agar). **MHB :** Bouillon Mueller Hinton (MuellerHinton Broth.).

<sup>a</sup>**GMB :** le milieu a été supplémenté avec 2 % de glucose et 0,5 mg/mL de bleu de méthylène.

<sup>b</sup>**RPMI 1640 :** le milieu Roswell Park Memorial Institute (avec de la glutamine, sans bicarbonate et avec du rouge de phénol comme indicateur de pH) était de 1640, tamponné à pH 7,0 avec MOPS (acide morpholine propane sulfonique) à 0,165 M (Balouiri *et al.*, 2016).

#### ❖ Méthode du gradient antimicrobien (E test)

Cette méthode est utilisée pour la détermination de la CMI des antibiotiques, antifongiques et antimycobactériens (Hausdorfer *et al.*, 1998), et peut également être effectuée pour étudier l'interaction antimicrobienne entre deux médicaments (White *et al.*, 1996). Pour étudier l'effet combiné de deux antibiotiques, une bandelette Etest, imprégnée d'un premier antibiotique, est placée sur une surface de plaque de gélose pré-ensemencée. Au bout d'une heure, la bande est enlevée et remplacée par une autre imprégnée d'un deuxième antibiotique, la synergie est détectée

par une diminution de la CMI de l'association par au moins deux dilutions par rapport à celle de l'antibiotique le plus actif testé seul (Denes *et al.*, 2009).

Ensuite, après incubation, l'indice de concentration inhibitrice fractionnaire (FICI) peut être calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\sum FICI = FIC(A) \times FIC(B)$$

$$FIC(A) = \frac{MIC(A) \text{ en combinaison}}{MIC(A) \text{ seul}}$$

$$FIC(B) = \frac{MIC(B) \text{ en combinaison}}{MIC(B) \text{ seul}}$$

La synergie a été définie par FICI  $\leq 0,5$  et l'antagonisme par FICI  $\geq 4$ . Le FICI entre 0,5 et 1 était interprété comme une addition et entre 1 et 4 comme une indifférence (Bassolé *et al.*, 2012).

#### ❖ Méthode de diffusion de puits d'agar

La méthode de diffusion en puits d'agar est largement utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne des plantes ou des extraits microbiens (Magaldi *et al.*, 2004 ; Valgas *et al.*, 2007), la surface de la plaque de gélose est inoculée en étalant un volume de l'inoculum microbien sur toute la surface de la gélose. Ensuite, un trou de diamètre de 6 à 8 mm est poinçonné de manière aseptique avec un perce-bouchon stérile ou une pointe et un volume (20 à 100  $\mu$ l) de l'agent ou de l'extrait antimicrobien une solution à la concentration désirée est introduite dans le puits. Puis, les plaques de gélose sont incubées dans des conditions appropriées en fonction sur le micro-organisme d'essai. L'agent antimicrobien diffuse dans le milieu gélosé et inhibe la croissance de la souche microbienne testé (Figure 17) (Balouiri *et al.*, 2016).

#### Méthode de diffusion en bouchon d'agar

Cette méthode est utilisée pour mettre en évidence l'antagonisme entre les micro-organismes (Jiménez-Esquilín *et al.*, 2005 ; Elleuch *et al.*, 2010), ça implique faire une culture sur gélose de la souche d'intérêt sur son emplacement approprié milieu de culture par des stries serrées

sur la surface de la plaque, au cours de leur croissance, les cellules microbiennes sécrètent des molécules qui diffusent dans la gélose moyen. Après incubation, une parcelle ou un cylindre de gélose est découpé de manière aseptique avec un perce-bouchon stérile et déposé sur la surface de gélose d'une autre plaque préalablement inoculée par le microorganisme test, les substances diffusent du bouchon vers le milieu gélosé. Puis, l'activité antimicrobienne des molécules microbiennes sécrétées est détecté par l'apparition de la zone d'inhibition autour de la gélose fiche (Balouiri *et al.*, 2016).

### **B. Méthodes de dilution**

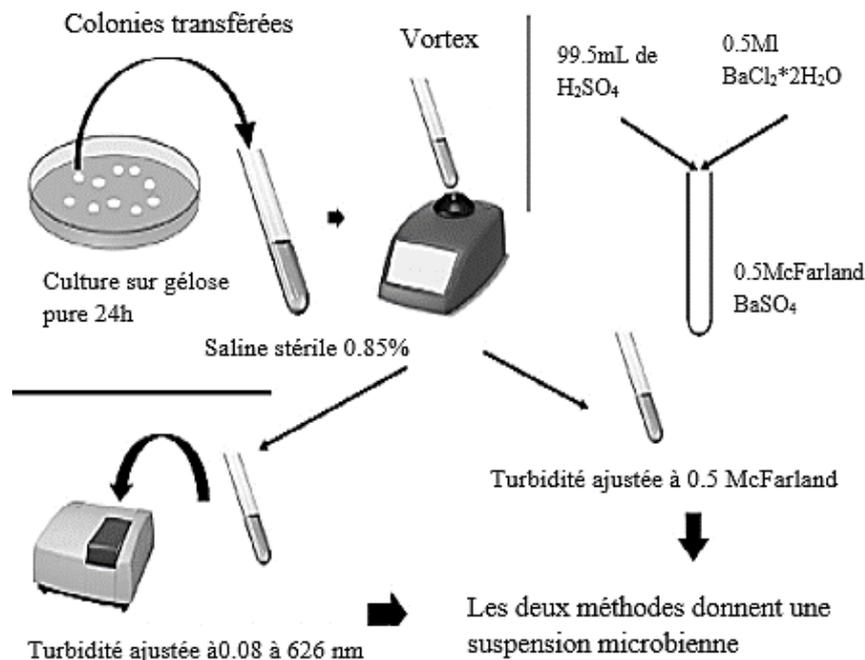
La méthode de dilution en bouillon ou en gélose peut être utilisée pour mesurer quantitativement l'activité antimicrobienne *in vitro* contre bactéries et champignons. La valeur MIC enregistrée est définie comme la plus basse concentration de l'agent antimicrobien dosé qui inhibe la croissance visible du micro-organisme testé, et elle est généralement exprimée en mg/ml ou mg/L (Pfaller *et al.*, 2004).

### **C. Méthode de dilution du bouillon**

La microdilution ou la macrodilution en bouillon est l'une des méthodes de test de sensibilité aux antimicrobiens les plus élémentaires. La procédure implique préparer des dilutions au double de l'agent antimicrobien dans un milieu de croissance liquide distribué dans des tubes contenant un volume minimum de 2 mL (macrodilution) ou avec petits volumes en utilisant une plaque de microtitration à 96 puits (microdilution) (Figure 18). Ensuite, chaque tube ou puits est inoculé avec un agent microbien inoculum préparé dans le même milieu après dilution d'une suspension microbienne standardisée ajustée à 0,5 Mc Farland (Figure 19). Après bien mélanger, les tubesensemencés ou le 96 puits les plaques de microtitration sont incubées dans des conditions appropriées en fonction du micro-organisme testé (Tableau 02) (Balouiriet *al.*, 2016).



**Figure 18 :** Méthode de microdilution en bouillon d'extrait de plante contre *B. subtilis* utilisant la résazurine comme indicateur de croissance (Balouiri *et al.*, 2016).



**Figure 19 :** Préparation de l'inoculum microbien McFarland par la suspension directe de colonies, comme recommandé par les directives du CLSI (Balouiri *et al.*, 2016).

#### D. Méthode de dilution sur gélose

Cette technique convient à la fois aux antibactériens et aux antifongiques. Teste de sensibilité. Si plusieurs isolats sont testés contre un seul composé, ou si le composé (ou extrait) testé masque détection de croissance microbienne dans le milieu liquide avec son coloration (CLSI, 2010) tels que les anaérobies et les espèces *Helicobacter* (Baker *et al.*, 1991).

#### ❖ Test de durée de vie (courbe de durée de vie)

Ce test est réalisé en bouillon de culture milieu à l'aide de trois tubes contenant une suspension bactérienne de  $5 \times 10^5$  UFC/ml. Le premier et le deuxième tubes contiennent la molécule ou l'extrait testé généralement à des concentrations finales de 0,25 MIC et 1 MIC, et le troisième est considéré comme le contrôle de la croissance, l'incubation se fait dans des conditions appropriées pour des intervalles de temps variés (0, 4, 6, 8, 10, 12 et 24 h) (Konaté *et al.*, 2012 ; Pfallere *et al.*, 2004). Puis, le pourcentage de cellules mortes est calculé relativement à la croissance contrôle en déterminant le nombre de cellules vivantes (UFC/ml) de chaque tube en utilisant la méthode de comptage sur plaque de gélose. Généralement, le bactéricide effet est obtenu avec un pourcentage de létalité de 90% pendant 6 h, ce qui équivaut à 99,9 % de létalité pendant 24 h (Konaté *et al.* 2012).

#### ❖ Essai de bioluminescence ATP

Comme L'ATP est la forme chimique de l'énergie de toutes les cellules vivantes, elle est présente dans quantité plus ou moins constante dans une cellule. Par conséquent, sa quantification est utilisée pour estimer la population microbienne dans un échantillon. La luciférine en présence d'ATP subit une conversion par la luciférase en oxyluciférine qui génère de la lumière. La quantité de la lumière émise est mesurée par un luminomètre et exprimée en unité de lumière relative (RLU) qui peut être convertie en RLU/mole d'ATP. Ainsi, il existe une relation linéaire entre la viabilité cellulaire et luminescence mesurée (Balouiri *et al.*, 2016).

#### E. Méthode de cytofluorométrie en flux

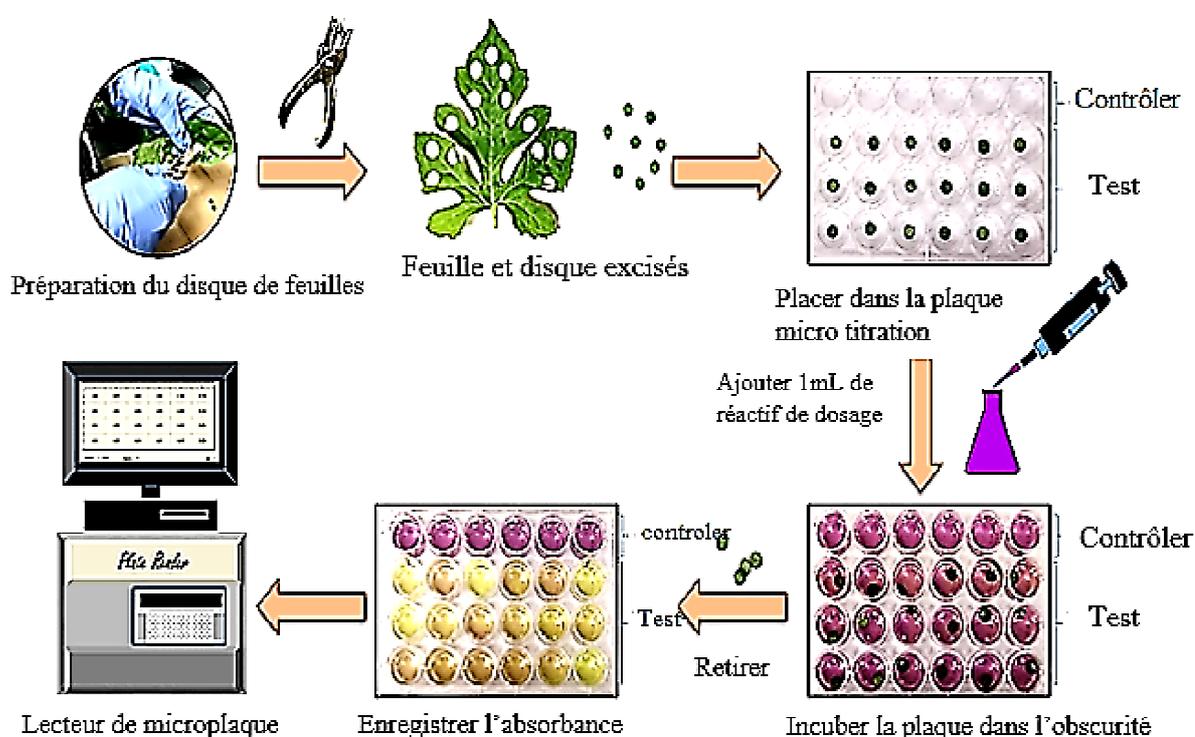
La détection rapide des cellules endommagées par cette approche dépend de l'utilisation de colorants appropriés coloration (Ramani *et al.*, 2000 ; Ramani *et al.* 1997), Par conséquent, l'iodure de propidium (PI), un agent fluorescent et intercalant, est largement utilisé comme colorant d'ADN (Ramani *et al.*, 2000).

## 2. Détermination des méthodes d'activité antioxydante

il existe 19 méthodes *in vitro* et 10 méthodes *in vivo* qui sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydante de l'échantillon d'intérêt (Nur-Alam *et al.*, 2012).

### A. *In vitro* activité de récupération du DPPH

La molécule (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (a,a-diphényl-bpicrylhydrazyl; DPPH) est caractérisée comme un radical libre stable grâce à la délocalisation de l'électron de réserve sur la molécule dans son ensemble, afin que la molécule ne se dimérise pas, comme ce serait le cas avec la plupart des autres radicaux libres. La délocalisation de l'électron donne également naissance à la couleur violet foncé, caractérisée par une bande d'absorption en solution d'éthanol centrée à environ 517 nm. Lorsqu'une solution de DPPH est mélangée à celle d'un substrat (AH) qui peut donner un atome d'hydrogène, alors cette donne lieu à la forme réduite avec la perte de cette couleur violette. Afin d'évaluer le potentiel antioxydant grâce à la libre le piégeage des radicaux par les éprouvettes, le changement de la densité des radicaux DPPH est surveillée (Nur-Alam *et al.*, 2012).



**Figure 20 :** Flux de travail des analyses rapides de disques foliaires ABTS, DPPH et PPR pour une mesure rapide de l'antioxydant activité des échantillons de plantes (Kasote *et al.*, 2019).

### B. *In vivo* dosage de peroxydation lipidique (LPO)

Cette méthode décrite par Okhawa (1979) est la suivante : les tissus sont homogénéisés dans du tampon 0,1 M pH 7,4 avec un homogénéisateur Teflonglass, la LPO dans cet homogénat est déterminée par mesurer les quantités de Malon dialdéhyde (MDA) produites principalement,

Homogénat tissulaire (0,2 ml), 0,2 ml de dodécyl sulfate de sodium à 8,1 % (SDS), 1,5 ml d'acide acétique à 20 % et 1,5 ml de TBA 8% sont ajoutés le volume du mélange est Compléter à 4 ml avec de l'eau distillée puis chauffer à 95 C sur un bain-marie pendant 60 min en utilisant des billes de verre comme condenseur, après incubation, les tubes sont refroidis à température ambiante et le volume final a été porté à 5 ml dans chaque tube 5 ml de butanol : mélange de pyridine (15:1) sont ajoutés et le contenu est soigneusement vortexé pendant 2 min, Après centrifugation à 3000r pm pendant 10 min, la couche organique supérieure est prise et sa DO est prise à 532 nm contre un blanc approprié sans l'échantillon, les taux de peroxydes lipidiques peuvent être exprimés en n moles de substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS)/mg de protéine en utilisant un coefficient d'extinction de  $1,56 \cdot 10^5$  ML-cm (Nur Alam *et al.*, 2012).

#### IV. Travaux de recherche antérieurs

Un grand nombre des plantes médicinales de la steppe algérienne, possèdent des propriétés biologiques très intéressantes (Kacimi , 2012), qui trouvent des applications dans divers domaines à savoir en médecine, en pharmacie, en cosmétologie et dans le domaine de l'agriculture, ces plantes représentent une nouvelle source des composés actifs (Bouras, 2019). En effet, les métabolites secondaires font et restent l'objet de nombreuses recherches aussi bien in vivo et in vitro, beaucoup d'ouvrages décrivent des préparations à base d'huiles essentielles diverses prescrites pour le traitement des plusieurs maladies d'origine antibactérien (Bouzabta, 2015).

##### ❖ Activité antimicrobienne

Selon Mighri *et al.*, (2010) une étude de l'activité antibactérienne de quatre types d'huiles essentielles extraites par hydrodistillation de la partie aérienne d'*Artemisia herba alba* Asso cultivée dans le Sud de la Tunisie a été évaluée sur des bactéries de gram positif et négatif. Les résultats ont montré que toutes les huiles examinées ont une importante activité antimicrobienne vis- à -vis des souches testées. L'étude des huiles essentielles de l'armoise blanche ont été testées sur 6 souches de bactéries, les résultats ont montré que cette huile a une activité variable contres toutes les souches testées avec des zones d'inhibitions variables de 8-23 mm, la plus sensible est *Bacillus cereus*, cette dernière huile n'a pas totalement active sur *Pseudomonas aeruginosa*. (Zouari *et al.*, 2010).

Ghita *et al.* (2019), ce groupe des recherches étudies l'activité antimicrobiennes d'A. *Herba -alba* avec déférents concentration d'HE et avec 20 types des microorganismes Gram-positive et Gram-négative. L'huile essentielle de A. *Herba -alba* montre un effet significative contre 15 types

des bactéries qui sont *Brochothrix thermosphacta* 7R1, *Bacillus clausii*2226 et *Salmonella Typhimurium*, Naili *et al.*, (2010) ont testé l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique des feuilles d'*Artemisia campestris*, ils ont trouvé que l'activité de cet extrait a été plus efficace contre les bactéries gram positif (*Staphylococcus aureus*) que les bactéries gram négatif (*Escherichia coli*).

Ben Sassi *et al.* (2007) ont étudié l'activité antibactérienne de quatre extraits organiques (méthanol, acétate d'éthyle, acétone, chloroforme) constitués de 23 plantes médicinales dont *Artemisia campestris* contre 14 grammes de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Les résultats ont montré qu'un seul type d'extrait acétonique présentait un effet inhibiteur contre trois types de bactéries : *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* et *S. aureus*.

#### ❖ Activité antioxydante

Le potentiel antioxydant de *G. saharaea* été signalé par Berek *et al.* (2019) en employant différents tests à savoir DPPH, ABTS et CUPRAC. Les résultats enregistrés ont montré que l'extrait chloroformique a une bonne activité antioxydante avec les tests ABTS et CUPRAC mais restent moins de ceux obtenus par le standard BHA, les IC50 de l'extrait sont  $4,03 \pm 0,0200$  et  $35,63 \pm 1,42 \mu\text{g ml}^{-1}$ , alors que celles de BHA sont  $1.29 \pm 0.30$  et  $5.35 \pm 0.71 \mu\text{g ml}^{-1}$ , respectivement. Pour le teste de DPPH, tous les extraits avaient une activité modérée en comparant avec les témoins positif BHA et acide ascorbique, IC50 =  $0.079 \pm 0.006$  et  $0.10 \pm 0.161 \text{mg ml}^{-1}$ , respectivement.

L'extrait chloroformique a enregistré l'activité antioxydant la plus élevée avec IC50 égale à  $1,34 \pm 0,1721 \text{mg ml}^{-1}$ , suivi par l'extrait hydrométhanolique avec IC50 de  $3,16 \pm 0,136 \text{mg ml}^{-1}$ , puis l'extrait acétate d'éthyle avec IC50 de  $4,26 \pm 0,663 \text{mg ml}^{-1}$  et finalement l'extrait n-butanolique avec une IC50 de  $8,31 \pm 0,395 \text{mg ml}^{-1}$ . Aussi, l'extrait aqueux de la même espèce peut inhiber la peroxydation couplée de l'acide linoléique/ $\beta$ -carotène à 77%. Cette valeur est proche de celles obtenues par les antioxydants standards utilisés (Guettaf, 2016).

#### ❖ Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait n-butanolique obtenu des parties aériennes de *Genis taquadriflora* Munby (collectées d'El-Kala, Algérie) a été évaluée par la création d'un œdème dans la patte du rat induit par le carraghénine (Boubekri *et al.*, 2014). Les résultats ont montré que le traitement oral avec cet extrait exerce une activité inhibitrice sur le développement

de l'œdème de la patte avec une réduction significative ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ) de son volume en fonction des doses utilisées. Les mêmes auteurs ont étudié aussi l'effet antioxydant de l'extrait n-butanolique antioxydant de l'extrait n-butanolique et d'acétate d'éthyle par la méthode de DPPH,

La peroxydation lipidique et l'évaluation du contenu phénolique total (TPC). Les résultats ont montré que les deux extraits, n-butanolique et acétate d'éthyle, sont capables d'inhiber la peroxydation lipidique avec des IC<sub>50</sub> de  $287,23 \pm 0,21$  et  $247,60 \pm 0,14 \mu\text{g ml}^{-1}$ , respectivement, et qui sont moins de celle enregistrée par le standard. Aussi, le test de DPPH a confirmé que les deux extraits ont une activité antioxydante mais reste toujours faible en comparant avec celle du standard acide ascorbique, les IC<sub>50</sub> en ordre descendant sont :  $5.18 \pm 0.12 \mu\text{g ml}^{-1}$  pour l'acide ascorbique,  $64.96 \pm 0.03 \mu\text{g ml}^{-1}$  pour l'extrait d'acétate d'éthyle et  $117.90 \pm 0.21 \mu\text{g ml}^{-1}$  pour l'extrait n-butanolique (Bouden, 2019).

# **CONCLUSION**

## Conclusion

Le regain porté aux substances d'origine végétale ces dernières années est lié au fait qu'elles peuvent constituer un véritable arsenal thérapeutique dans le domaine de la santé humaine. La recherche de molécules bioactives repose souvent sur la connaissance de l'usage traditionnel des plantes. En effet les plantes soumises à des stress abiotiques peuvent également être une source riche en molécules bioactives. Ces molécules sont souvent impliquées dans les mécanismes d'adaptation et de défense de la plante à ces différents stress. Les plantes steppiques ont de ce fait, des effets pharmacologiques d'intérêt.

Nous avons réalisé au cours de ce travail, une synthèse bibliographique sur l'état actuel des recherches effectuées sur les effets biologiques des composés bioactifs extraits à partir de quelques plantes médicinales steppiques.

Les composés bioactifs de plante médicinale des steppes algériennes possèdent une diversité des activités biologiques, antibactériennes, anti tumorales, antivirales, anticancéreuses, etc., Parmi les espèces les plus connues se trouve *d'artemisia herba alba asso*. L'étude de l'activité antimicrobienne *d'artemisia herba alba asso* a fait l'objet de nombreuses recherches qui ont montré une action significative sur des bactéries de gram positif et négatif.

Une autre espèce steppique, *artemisia campestris* qui est une plante utilisée dans le traitement de nombreuses infections a montré un effet inhibiteur contre trois types de bactéries : *S. epidermidis*, *S. saprophiticus* et *S. aureus*. L'étude de pouvoir antibactérien de l'espèce *marrubium vulgare* a montré que les principaux composants chimiques de cette huile essentielle sont le support de leur activité antimicrobienne, par contre, l'huile essentielle *d'artemisia herba alba asso* montre un effet significative contre 15 types des bactéries.

Cette synthèse bibliographique nous a permis d'exposer les potentialités biologiques de certaines plantes steppiques étudiées par les chercheurs et jugées bénéfiques par la médecine traditionnelle. Cela nous a conduits ensuite à nous intéresser à leur composition chimique et la richesse de ces plantes en composés bioactifs. Cette étude a également mis en évidence les activités biologiques originales de ces composants à potentiel très prometteur dans diverses applications en santé humaine et du végétal.

Sachant que la steppe algérienne possède une végétation très riche et diversifiée avec un grand nombre des plantes médicinales dont chaque plante se caractérise par un réservoir assez important de principe active avec des caractéristiques pharmacologiques et thérapeutiques particulières qui demandent d’être exploitées par les chercheurs, de cet effet il est important de :

- Orienter la recherche scientifique vers l'exploration et l'étude des composants bioactifs des plantes médicinales de la steppe
- Identifier de nouvelles substances bioactives naturelles pouvant répondre à différents problèmes de santé et devenir une alternative aux médicaments synthétiques
- Élargir la gamme d'étude d'activités des plantes *in vitro* et *in vivo*.

# **Références bibliographiques**

- A.E. Jiménez-Esquilín, T.M. Roane, Antifungal activities of actinomycete strains associated with high-altitude Sagebrush Rhizosphere, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 32 (2005) 378–381
- Abdelmoaty MA, Ibrahim MA, Ahmed NS, Abdelaziz MA.,2010-Confirmatory studies on the antioxidant and antidiabetic effect of quercetin in rats. *Indian J Clin Biochem.* 25(2):188–192.
- Ahmad ST, Arjumand W, Seth A, et al (2011) Preclinical renal cancer chemopreventive efficacy of geraniol by modulation of multiple molecular pathways. *Toxicology* 290:69–81
- Alarcón de la Lastra, C., & Villegas, I. (2005). Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49, 405–430.
- Ali-Delille., 2013. *Les plantes médicinales d'Algérie*. Édition BERTI, Alger, Algérie.P24
- Alkurd A., Hamed T. R., Al-Sayyed H., 2008.Tannin Contents of Selected Plants Used in Jordan. *Jordan Journal of Agricultural Sciences* 4: 265 – 274.
- Allgrove, J., & Davison, G. (2014). *Dark chocolate/cocoa polyphenols and oxidative stress polyphenols in human health and disease* (Vol. 1, pp. 241–251). Elsevier. ISBN 978-0-12-398456-2
- Al-Snafi, A. E. (2015). The pharmacological importance of Artemisiacampestris-A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 5(2), 88-92
- Antoniolli, A.; Fontana, A.R.; Piccoli, P.; Bottini, R. Characterization of polyphenols and evaluation of antioxidant capacity in grape pomace of the Cv. Malbec. *Food Chem.* 2015, 178, 172–178.
- Aouissat M., Walker D.J., Hcini K., Belkhodja M et Correal E.,2011- Osmolyte concentrations inAtriplex halimus L and Atriplex canescens(Pursh) Nutt.Adapted to salinity and low temperature(Chenopodiaceae). *Jornal of Anales Biologia.*33.2011, pp. 117-126.
- Apak R., Güçlü K., Demirata B., Özyürek M., Çelik S., BektaşoğluB., Berker K. And Özyurt D.,2007- Comparative evolution of various total antioxidant capacity assays Artaud Monique. L'olivier et ces contributions dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique, 06-07.
- Asma Boukhenoufa Souhila BenmagniaYamina Maizi Tir Touil Medda Aicha ,2021.Antifungal and antioxidant activities of Artemisia herba-alba Asso . *European Journal of Biological* .2449-8955

- Bahorun T.,1998-Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. In Second Annual Meeting of Agricultural Scientists. 83., pp. 83-94
- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, et al (2008) Biological effects of essential oils, a review. Food Chem Toxicol 46:446–75
- Banerjee SA, Kaseb O, Wang Z, et al (2009) Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. Cancer Res 69:5575–83.
- Ben Sassi A., Harzallah-Skhiri F., et Aouni M. (2007). Investigation of some medicinal plants from Tunisia for antimicrobial activities. J. Pharmaco. Bio. 45 (5): 421–428.
- Benayad N.,2008- *Les huiles essentielles extraites des plantes médicinales marocaines : moyen efficace de lutte contre les ravageurs des denrées alimentaires stockées.* Rapport d'étude. Université Mohammed V – Agdal. Rabat, 63p.
- Benchaar C, Calsamiglia S, Chaves AV, et al (2008) A review of plant-derived essential oils in ruminant nutrition and production. Anim Feed Sci Technol 145:209–28
- Bencherif Slimane. 2011. *L'élevage pastoral et la céréaliculture dans la steppe algérienne évolution et possibilités de développement.* Paris : Thèse Doc. école doctorale Abies, 2011.
- Benhouhou Salima, 2015. Consulté: 15mai2015 - *A brief overview on the historical use of medicinal plants in Algeria.* [https://www.uicnmed.org/nabp/web/documents/med\\_plant/overview.html](https://www.uicnmed.org/nabp/web/documents/med_plant/overview.html)
- Bensouiah R., 2006. Vue d'ensemble de la steppe algérienne. Doc en ligne: (<http://desertification.voila.net/steppealgerienne.htm>).
- Benziane adli ,mostefa touati,benalia , yabrir elhadi bezini ismail mohamed mostefa dahia,yousfi .2020 *Consensus Level and Knowledge of Spontaneous Medicinal Plants Used in Algerian Central Steppe Region (Djelfa)* Agric. conspec. Sc, 86
- Bernhoft, A., 2010- brief review on bioactive compounds in plants. In: Bioactive compounds in plants - benefits and risks for man and animals. Oslo: The Norwegian Academy of Science and Letters,11-17.
- Berri R., 2008-*Contribution a la détermination de la biomasses consommable d'une halophyte: Atriplex.* Thèse de doctorat.Univerité Kasdi Merbah, Ouargla.pp. 15-19

- Bodet, C., La, V. D., Epifano, F., & Grenier, D. (2008). Naringenin has anti inflammatory properties in macrophage and *ex vivo* human whole-blood models. *Journal of Periodontal Research*, 43, 400–407
- Boudjelal Amel, (2013) : Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (*Ajuga iva*, *Artemisia herba Alba* et *Marrubium vulgare*) de la région de M'Sila, Algérie. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar Annaba., 61p
- Bouhadjera K., 2005- *Contribution à l'étude chimique et biologique de deux plantes médicinales sahariennes Oudneya africana R.Br. et Aristida pungens L.* Thèse de Doctorat en chimie organique appliqué. Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen. Algérie. 143 p.
- Bouhdid S, Abrini J, Amensour M, et al (2009) Functional and ultrastructural changes in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cells induced by *Origanum compactum* essential oil. *J Applied Microbiol* 106:1558–68
- Boullard, B., 2001 - *Plantes médicinales du monde réalités et croyances.* ESTEM (Ed) Paris .660 p.
- Bouras Marwa, 2019. UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABATHÈSE de Doctorat. Évaluation de l'activité antibactérienne des extraits de certaines plantes de l'est algérien sur des souches résistantes aux antibiotiques.
- Bouzabata ,2017. Les médicaments à base de plantes en Algérie : réglementation et enregistrement. *Lavoisier SAS Phytothérapie* 15:401-408
- Bouزيد Nedjimia, Zahrat E. Souissi , Brahim Guita, Youcef Daoud , 2020 .Differential effects of soluble salts on seed germination of *Marrubium vulgare* L. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants* 17 100250.P 2
- Bouzidi Soumia Evaluation des activités biologiques des extraits de deux plantes *Eryngium campestre* L. et *Paronychia capitata* L. 2018. *diplôme de DOCTORAT.* UNIV. MOSTEF ABEN BOULAÏD-BATNA 2. SNV. BIOLOGIE DES ORGANISMES.P6
- Bravo L., 1998- Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr Rev* 56:317-333.
- Brown M, Cohen J, Arun P, et al (2008) NF-κB in carcinoma therapy and prevention. *Expert Opin Ther Targets* 12:1109–22

- Bruneton (J)., 1993 - *pharmacognosie Photochimies Plantes médicinales* , tec doc , Lavoisier , Paris ,915 p (Maldini *et al.*,2009;Pawar *et al.*,2018).
- Bruneton J.,1999-Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. Edition Technique et documentation, 1288p
- Bruneton J.,2016- Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales. 5ème éd. Lavoisier.
- Budavari (S) , O'Neil (M.J), Smith (A.),, 1996- et al – The Merk Index–*Twelfth edition Whitehouse station : Merk and co , INC .,2350p*
- Burt SA, Reinders RD (2003) Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157:H7. *Lett Appl Microbiol* 36:162–7
- C.J. Clancy, H. Huang, S. Cheng, et al., Characterizing the effects of caspofungin on *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, and *Candida glabrata* isolates by simultaneous time-kill and postantifungal-effect experiments, *Antimicrob. Agents Chemother.* 50 (2006) 2569–2572
- C.N. Baker, S.A. Stocker, D.H. Culver, et al., Comparison of the E Test to agar dilution, broth microdilution, and agar diffusion susceptibility testing techniques by using a special challenge set of bacteria, *J. Clin. Microbiol.* 29 (1991) 533–538
- Cardozo MT, de Conti A, Ong TP, et al (2011) Chemopreventive effects of  $\beta$ -ionone and geraniol during rat hepatocarcinogenesis promotion: distinct actions on cell proliferation, apoptosis, HMGCoA reductase, and RhoA. *J Nutr Biochem* 22:130–5
- Carneseccchi S, Langley K, Exinger F, et al (2002) Geraniol, a component of plant essential oils, sensitizes human colonic cancer cells to 5-Fluorouracil treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 301:625–30
- Chacón, M. R., Ceperuelo-Mallafre, V., Maymó-Masip, E., MateoSanz, J. M., Arola, L., Guitierrez, C., ... Vendrell, J. (2009). Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes *in vitro*. *Cytokine*, 47, 137–142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2009.06.001>
- Chang HT, Hsu SS, Chou CT, et al (2011) Effect of thymol on Ca<sup>2+</sup> homeostasis and viability in MG63 human osteosarcoma cells. *Pharmacology* 88:201–12

- Chaudhary SC, Siddiqui MS, Athar M, et al (2012) D-Limonene modulates inflammation, oxidative stress and Ras-ERK pathway to inhibit murine skin tumorigenesis. *Hum Exp Toxicol* 31:798–811
- Chen W, Lu Y, Wu J, et al (2011) Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Chemother Pharmacol* 67:799–808
- Chenouf N, 2009. Quatrième rapport national sur la mise en œuvre de la convention sur la diversité biologique. Ministère de l'Aménagement du Territoire, de l'Environnement et du Tourisme, Algérie.
- Choe, K. I., Kwon, J. H., Park, K. H., Oh, M. H., Kim, M. H., Kim, H. H., ... Lee, M. W. (2012). The antioxidant and antiinflammatory effects of phenolic compounds isolated from the root of rhodiola sachalinensis A. BOR. *Molecules*, 17, 11484–11494
- Chuang, C.-C., & McIntosh, M. K. (2011). Potential mechanisms by which polyphenol-rich grapes prevent obesity-mediated inflammation and metabolic diseases. *Annual Review of Nutrition*, 31, 155–176
- CLSI, Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts, Approved Guideline. CLSI document M44-A. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2004.
- CLSI, Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria, Approved Guideline, 2nd. ed., CLSI document M45-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Roadn Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2010.
- CLSI, Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents. Approved Guideline, CLSI document M26-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Roadn Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 1998
- CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, Approved Standard, 7th ed., CLSI document M02-A11. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087, USA, 2012
- Cohen M (2002) Stress oxydant, glycation protéique, vieillissement et maladies liées à l'âge. *La Phytothérapie Européenne* 6: 18-26

- Collin.S ; Crouzet.J ., 2011 : Polyphénols et procédés,Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaires,Ed,Lavoisier,p6-17.
- Costa, P., Gonçalves, S., Valentão, P., Andrade, P. B., Almeida, C., Nogueira, J. M. F., & Romano, A.,2013- Metabolic profile and biological activities of *Lavandula pedunculata* subsp. *lusitanica* (Chaytor) Franco: Studies on the essential oil and polar extracts. *Food Chemistry*, 141(3), 2501–2506.
- Cox SD, Mann CM, Markham JL (2001) Interactions between components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*. *J Appl Microbiol* 91:492–9
- Cseke, L. J., Kirakosyan, A., Kaufman, P. B., Warber, S. L., Duke, J. A., & Brielmann, H. L.,2006- *Natural Products from Plants* (2nd ed.). CRC Taylor & Francis
- Da Silva Port's, P., Chisté, R. C., Godoy, H. T., & Prado, M. A.,2013- The phenolic compounds and the antioxidant potential of infusion of herbs from the Brazilian Amazonian region. *Food Research International*, 53(2), 875–881
- Daoud Nasser, Mekious Scherazed Belhadj Safia1 et Kadik Leila, 2022. Apport des plantes médicinales et mellifères a la diversité floristique de la région de messaad (algérie). contribution of medicinal and melliferous plants to the floristic. *revue agrobiologia* (2022) 12(1): 2905-2914
- De Castro ML, Garcia-Ayuso LE.,1998- Soxhlet extraction of solid materials:an outdated technique with a promising innovative future. *Anal Chim Acta* 369:1–10..
- De Feudis FV, Papadopoulos V, Drieu K (2003) *Ginkgo biloba* extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 17: 405-17
- Deb Dipanwita D, Parimala G, Saravana Devi S, et al (2011) Effect of thymol on peripheral blood mononuclear cell PBMC and acute promyelotic cancer cell line HL-60. *Chem Biol Interact* 193:97–106
- Degryse A.C., Delpla I. et Voinier M.A.,2008-Risques et bénéfices possibles des huiles essentielles. *Atelier santé environnement -IGS- EHESP*, 87p.
- Del Bano MJ, Lorente J, Castillo J, et al. (2003) Phenolic diterpenes, flavones and rosmarinic acid distribution during the development of leaves, flowers, stems and roots of *Rosmarinus officinalis*. Antioxidant activity. *J Agric Food Chem* 51: 4247-53
- Di Pasqua R, Betts G, Hoskins N, et al (2007) Membrane toxicity of antimicrobial compounds from essential oils. *J Agric Food Chem* 55:4863–70

- Dias, M. I., Sousa, M. J., Alves, R. C., & Ferreira, I. C. F. R., 2016-Exploring plant tissue culture to improve the production of phenolic compounds : review. *Industrial Crops & Products*, 82, 9–22.
- Domadia P, Swarup S, Bhunia A, et al (2007) Inhibition of bacterial cell division protein FtsZ by cinnamaldehyde. *Biochem Pharmacol* 74:831–40
- Donrop A.M., Day N.P. (2007). The treatment of severe malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 101: 633-634.
- Dudareva N and Pichersky E., 2000- Biochemical and molecular genetic aspects of floral scent. *Plant Physiology*, 122(3): 627–633
- Dutertre J.M., 2011 - Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France, 33 p.
- Duval L., 2012-*Les Huiles Essentielles à l'Officine*. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Rouen, France. 155p
- É. Denes, N. Hidri, Synergie et Antagonisme en Antibiothérapie, *Antibiotiques* 11 (2009) 106–115
- Edris A. E., 2007- Pharmaceutical and therapeutic potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. *Physiotherapy Research* 42(4): 308-323.
- Emerit, J., Edeas, M., & Bricaire, F. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58, 39–46.
- Epifano F., Genovese S., Menghini L. and Curini M., 2007- *Chemistry and pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites*. *Phytochemistry*; 68: 939-953
- Erdman, J.W., Balentine, D., Arab, L., Beecher, G., Dwyer, J.T., Folts, J., Harnly, J., Hollman, P.C.H, Keen, C.L., Mazza, G., Messina, M., Scalbert, A., Vita J., Williamson, G., Burrowes, J., (2007): Flavonoids and heart health : Proceeding of the ILSI North America flavonoids workshop. *Journal of Nutrition*, 137(3):718s-737s.
- F. Piozzi, J., 1996- *phytochemistry*, , vol :6 , p146
- Farkhondeh, Tahereh Samarghandian, Saeed Pourbagher-Shahri, Ali Mohammad , 2019. Hypolipidemic effects of *Rosmarinus officinalis* L. *Journal of Cellular Physiology* .VL 234 P2-24

- Fatima Amal Hallouch ,2021. Médicament à Base de Plante en Algérie : Entre L'expansion du Marché et la Réglementation. *Revue de Droit Public Algérien et Comparé*. Vol. 07, N 01 /p. 31 - 55
- García-Mediavilla, V., Crespo, I., Collado, P. S., Esteller, A., Sánchez-Campos, S., Tuñón, M. J., & González-Gallego, J. (2007). The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *European Journal of Pharmacology*, 557, 221–229
- Ghafoor, K., Hui, T., Choi, Y.H., 2011. Optimization of ultrasound-assisted extraction of total anthocyanins from grape peel. *Journal of Food Biochemistry* 35, 735– 746.
- Ghita A, Lucia C, Antonietta S, Vincenzo D, Gianluigi M, et Taoufiq F. (2019). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of *Artemisia herba-alba* and *Origanum majorana* Essential Oils from Morocco ,*molecules* ,24, 4021; Juteau F., Masotti V., Bessière J-M., Viano J. (2002). Compositional characteristics of the essential oil of *Artemisia campestris* var. *glutinosa*. *Bioch. Syst. Ecol.* (30): 1065-1070.
- Giada, M. de L. R.,2016- Food Phenolic Compounds: Main classes, sources and their antioxidant power. In Intech (Ed.), *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants* (Vol. i, p. 13)
- Gülmez, A. Çakar, B. Şener, et al., Comparison of different antimicrobial susceptibility testing methods for *Stenotrophomonas maltophilia* and results of synergy testing, *J. Infect. Chemother.* 16 (2010) 322–328
- Hadjadj Kouider, Benaissa Mohammed, Mahammedi Mohammed Ouragh Abdelkader, Rahmoué Abdelkarim .2019. *IMPORTANCE DES PLANTES MEDICINALES POUR LA POPULATION RURALE DU PARC NATIONAL DE DJEBEL AISSA (SUD OUEST ALGERIEN)*. *REVUE DE BOTANIQUE LEJEUNIA*. Nouvelle série N° 199 P 02
- Hämäläinen, M., Nieminen, R., Vuorela, P., Heinonen, M., & Moilanen, E. (2007). Anti-inflammatory effects of flavonoids: Genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF-κB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-κB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators of Inflammation*, 2007, 10

- Hamel t sadou s., seridi r., boukhdir s., boulemtafes a.2018.Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule del'edough (nord-est algérien) *Ethnopharmacologia* 59.
- Hans-Jorg, J.,2011- Extraction of Natural Products from Plants – An Introduction. In H.-J. Bart & S. Pilz (Eds.), *Industrial Scale Natural Products Extraction* (1st ed., pp. 1–26).
- Harborne JB.,1999- Classes and functions of secondary products from plants. In Walton NJ, Brown DE (eds) *Chemicals from plants*. Imperial College Press, London, pp 125
- Helene Lehmann. Le médicament à base de plantes en Europe : statut, enregistrement, contrôles. *Droit*. Université de Strasbourg, 2013. Français. p21
- Hsiao G, Ko FN, Lin CHN, Teng CM (1996) Antioxidant activity of isotachrisone isolated from *Rhamnus nakaharai*. *Biochim. Biophys. Acta* 1298: 119-30
- Hussain A, Brahmabhatt K, Priyani A, et al (2011) Eugenol enhances the chemotherapeutic potential of gemcitabine and induces anticarcinogenic and anti-inflammatory activity in human cervical cancer cells. *Cancer Biother Radiopharm* 26:519–27
- Hwu, J.R.; Singha, R.; Hong, S.C.; Chang, Y.H.; Das, A.R.; Vliegen, I.; De Clercq, E.; Neyts, J.,2008-Synthesis of new benzimidazolecoumarin conjugates as anti-hepatitis C virus agents. *Antiviral Res*, 77, 157-162
- I.H.N. Bassolé, H.R. Juliani, Essential oils in combination and their antimicrobial properties, *Molecules* 17 (2012) 3989–4006
- Igor Passi L.B., 2002. Étude des activités biologique de *Fagaranthoxyloïdes, lam* (Rutaceae). Thèse de pharmacie, Bamako, 133 p.
- Ikram Dib Angenot Abderrahim Ziyat Atika Miamou,2017 *Artemisia campestris L.:Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological review* . *Journal of Herbal Medicine* , n° 7: 1-10.
- J. Azmir , I.S.M. Zaidul ,, M.M. Rahman , K.M. Sharif , A. Mohamed , F. Sahena , M.H.A. Jahurul ,K. Ghafoor , N.A.N. Norulaini , A.K.M. Omar.,2013- Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering* 117,426–436
- J. Hausdorfer, E. Sompek, F. Allerberger, et al., E-test for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2 (1998) 751–755

- J.H. Jorgensen, M.J. Ferraro, Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices, *Clin. Infect. Dis.* 49 (2009) 1749–1755
- Jacobson MD, Weil M, Raff MC (1997) Programmed cell death in animal development. *Cell* 88:347–54
- Jain C, Khatana S and Vijayvergia R.,2019- Bioactivity of secondary metabolites of various plants: a review. *Int J Pharm Sci & Res* ,10(2): 494-04.
- Jang M, Ling C, Udeani G, et al. (1997) Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derivative from grape. *Science* 275: 218-20
- Jayaraman, J., Jesudoss, V. A., Menon, V. P., & Namasivayam, N. (2012). Anti inflammatory role of naringenin in rats with ethanol induced liver injury. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 22, 568–576
- Jiofack ., Ayissi ., Fokunang ., Guedje N., Kemeuze V. (2009). Ethnobotany and phytomedicine of the upper Nyong Valley forest in Cameroon .*African Journal of Pharmacy and pharmacology* , 3 , 144-150.
- José Antonio González, José Ramón Vallejo y Francisco Amich.2018. *Cynodon dactylon L. Pers. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants* . n° 7 P 3
- Ju YH, Clausen LM, Alrd KF, Almada AL and Helferich WG., 2004-  $\beta$ -sterol,  $\beta$ -sitosterol glucoside and a mixture of  $\beta$ sitosterol and  $\beta$ -sitosterol glucoside modulate the growth of estrogen-responsive breast cancer cells in vitro and ovariectomized athymic mice. *Journal of Nutrition*; 134: 1145-1151
- K. Konaté, J.F. Mavoungou, A.N. Lepengué, et al., Antibacterial activity against  $\beta$ -lactamase producing Methicillin and Ampicillin-resistants *Staphylococcus aureus*: Fractional Inhibitory Concentration Index (FICI) determination, *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 11 (2012) 18
- Kacimi elhassani mohamed. 2012 , thèse de magister, caractérisation chimique et évaluation des propriétés antimicrobiennes et antifongique « in vitro » des huiles essentielles des thymus fontanesii boiss. & reut .et de zyziphora hispanica l. de la région de Djelfa .université ziane achour – djelfa .
- Kalkhambkar, R.G.; Kulkarni, G.M.; Kamanavalli, C.M.; Premkumar, N.; Asdaq, S.M.; Sun, C.M.,2008-Synthesis and biological activities of some new fluorinated coumarins and 1-aza coumarins. *Eur. J. Med. Chem.*, , 43, 2178-2188.

- Kaur G, Athar M, Alam MS (2010) Eugenol precludes cutaneous chemical carcinogenesis in mouse by preventing oxidative stress and inflammation and by inducing apoptosis. *Mol Carcinog* 49:290–301
- Keller, N.P., Turner, G., Bennett, J.W., 2005- Fungal secondary metabolism — from biochemistry to genomics. *Nat. Rev. Microbiol.* 3, 937–947. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1286>
- Khaled Khodja Y. , Mostapha Bachir, Rachid Ladjouzir, Djenadi Katiac, Bachra Khettal , 2021. *In vitro antioxidant and antibacterial activities of phenolic and alkaloid extracts of Laurus nobilis*. *South Asian J Exp Biol*; 11 (3): 345-354. P345
- Khoddami A, Wilkes MA, Roberts TH., 2013- Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules* 18:2328–75.
- Kim SH, Park EJ, Lee CR, et al (2012) Geraniol induces cooperative interaction of apoptosis and autophagy to elicit cell death in PC-3 prostate cancer cells. *Int J Oncol* 40:1683–90
- Kim, S.; Kim, H.; Park, Y.S.; Kim, H.; Lee, S.; Wang, Q.; Kim, Y.K., 2009-7-Diethylamino-3(2'-benzoxazolyl)-coumarin is a novel microtubule inhibitor with antimetabolic activity in multidrug resistant cancer cells. *Biochem. Pharmacol.*, , 77, 1773-1779
- Knaggs A.R., 2003-The biosynthesis of shikimate metabolites. *Natural product reports* 20,36-119.
- Kong, L., Luo, C., Li, X., Zhou, Y., & He, H. (2013). The anti-inflammatory effect of kaempferol on early atherosclerosis in high cholesterol fed rabbits. *Lipids in Health and Disease*, 12, 115
- KUMAR, S. & PANDEY, A. K., 2013- Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*, 162750..
- L. Elleuch, M. Shaaban, S. Smaoui, et al., Bioactive secondary metabolites from a new terrestrial *Streptomyces* sp. TN262, *Appl. Biochem. Biotechnol.* 162 (2010) 579–593.
- L. Green, B. Petersen, L. Steimel, et al., Rapid determination of antifungal activity by flow cytometry, *J. Clin. Microbiol.* 32 (1994) 1088–1091.

- Lago, J. H., Toledo-Arruda, A. C., Mernak, M., Barrosa, K. H., Martins, M. A., Tibério, I. F., & Prado, C. M. (2014). Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. *Molecules*, *19*, 3570–3595. doi:10.3390/ molecules19033570
- Lättig, J., Böhl, M., Fischer, P., Tischer, S., Tietböhl, C., Menschikowski, M., ... Pisabarro, M. T. (2007). Mechanism of inhibition of human secretory phospholipase A2 by flavonoids: Rationale for lead design. *Journal of ComputerAided Molecular Design*, *21*, 473–483. doi:10.1007/ s10822-007-9129-8
- Lazebnik YA, Kaufmann SH, Desnoyers S, et al (1994) Cleavage of poly(ADP ribose) polymerase by a proteinase with properties like ICE. *Nature* 371:346–7
- Le Houérou HN, 1996. Climate change, drought and desertification. *J. Arid Environm.*, 34: 133-185. P32
- Le Houérou HN, 2004. An agro-bioclimatic classification of arid and semiarid lands in the isoclimatic mediterranean zones. *Arid Land Res. Manag.*,18: 301-346
- Le Houérou HN. 1995. Bioclimatologie et biogéographie des steppes arides du Nord de l'Afrique: diversité biologique, développement durable et désertisation Options Méditerranéennes : Série B. Etudes et Recherches; n. 10
- Lee, E.-J., Choi, E.-J., Choi, C.-I., Park, J.-S., & Sung, M.-K. (2007). Effects of anti inflammatory quercetin and kaempferol on cell growth and the production of angiogenic factors in HT-29 human colon cancer cells. *FASEB Journal*, *21*, 822. doi:10.109
- Lee, J. H., Zhou, H. Y., Cho, S. Y., Kim, Y. S., Lee, Y. S., & Jeong, C. S. (2007). Anti-inflammatory mechanisms of apigenin: Inhibition of cyclooxygenase-2 expression, adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells, and expression of cellular adhesion molecules. *Archivesof Pharmacal Research*, *30*, 1318–1327
- Li P, Rajendran F, Sethi G (2010) Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation pathway. *Br J Pharmacol* 161:541–54
- Liu, Z.-K., Xiao, H.-B., & Fang, J. (2013). Anti-inflammatory properties of kaempferol via its inhibition of aldosterone signaling and aldosterone-induced gene expression. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *92*, 117–123

- Lu XG, Zhan LB, Feng BA, et al (2004) Inhibition of growth and metastasis of human gastric cancer implanted in nude mice by d-limonene. *World J Gastroenterol* 10:21404
- Luciardi MC, Blázquez MA, Cartagena E (2016) Mandarin essential oils inhibit quorum sensing and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* LWT — *Food Sci Technol* 68:373–80
- Lugasi, A., Hovari, J., Sagi, K.V., Biro, L., 2003-The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta biologica Szegedensis*, 47(1-4):125-119.
- Luís A, Duarte A, Gominho J, et al (2016) Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata* essential oils. *Ind Crop Prod* 79:274–82
- Lyas Bouazza . Souhil Boufennara . Mustapha Bensaada .Azzeddine Zeraib . Khalid .Madani Sarria,B, Fatima Zahra Mouyeta, Meriem Benziane, Amina Cheriet .2014.*Traditional use of medicinal plants in a city at steppic character (M'sila, Algeria)* .*Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 2 (2), 31- 35
- M.A. Pfaller, D.J. Sheehan, J.H. Rex, Determination of fungicidal activities against yeasts and molds: lessons learned from bactericidal testing and the need for standardization, *Clin. Microbiol. Rev.* 17 (2004) 268–280.
- M.E. Klepser, E.J. Ernst, R.E. Lewis, et al., Influence of test conditions on antifungal time-kill curve results: proposal for standardized methods, *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (1998) 1207–1212
- Manallah A.,2012-Activités antioxydant et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea* L. Mémoire de Magister, Université Ferhat Abbas- sétif, 87p
- Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, et al (2010) Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci* 86:936–41
- Manikandan P, Murugan RS, Priyadarsini RV, et al (2010) Eugenol induces apoptosis and inhibits invasion and angiogenesis in a rat model of gastric carcinogenesis induced by MNNG. *Life Sci* 86:936–41
- Mansour Sadia, (2015). Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia Absinthium* L, *Artemisia herba Alba* Asso et *Hypericum*

- scarboïdes - Etude *in vivo*. Thèse doctorat. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf.
- Maroon, J. C., Bost, J. W., & Maroon, A. (2010). Natural antiinflammatory agents for pain relief. *Surgical Neurology International*, 1, 1–80. doi:10.4103/2152-7806.73804
- Mathur, S., Devaraj, S., Grundy, S. M., & Jialal, I. (2002). Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. *Journal of Nutrition*, 132,3663–3667
- Mighri H, Hajlaoui H, Akrouit A, Najjaa H, and Neffati M. (2010). Antimicrobial and antioxidant activities of Artemisia herba-alba essential oil cultivated in Tunisian arid zone. *Comptes Rendus Chimie*, 13(3): p380-386.
- Mills S and Bone K., 2000- Principles and Practice of Phytotherapy–Modern Herbal Medicine. New York: Churchill Livingstone,31-34. 11.
- Mohamed Djamel Miara, Hamdi Bendif, Mohammed Ait Hammou and Irene Teixidor-Toneu, Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe, *Journal of Ethnopharmacology*, 03.011
- Mohamed Amine Gacem, Alia Telli ,Hiba Gacem.Aminata Ould-El-Hadj-Khelil1 ,2019 *Phytochemical screening, antifungal and antioxidant activities of three medicinal plants from Algerian steppe and Sahara (preliminary screening studies)* , SN Applied Sciences 1:1721
- Mokkadem A., 1999.Cause dégradations des plantes médicinales aromatique d'Algérie. *Revue vie et Nature* n°7, 24,26.
- Montchaussé 1972 La steppe algérienne, cadre d'interactions entre l'homme et son milieu. *Option Méditerranéennes*, n° 13: 55-60.
- Mosby ,2009.*Mosby's medical dictionary*, 8th ed. St. Louis, Mo.1998 P
- Mueller RL .,2004- First-generation agents: aspirin, heparin and coumarins. *Best Pract Res Clin Haematol* 17:23–53
- Nacks M., Shahidi F.,2004- Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of chromatography A* 1054, 11-95.
- Nagata S (1997) Apoptosis by death factor. *Cell* 88:355–65

- Naili M.B., Alghazeer O.A., Saleh N.A., Al-Najjar A.Y. (2010). Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia campestris* (Astraceae) and *Ziziphus lotus*(Rhamnaceae). *Arab. J. Chem.* 3: 79–84.
- Nair, V., Bang, W. Y., Schreckinger, E., Andarwulan, N., & Cisneros-Zevallos, L. (2015). Protective role of ternatin anthocyanins and quercetin glycosides from butterfly pea ( *Clitoria ternatea* Leguminosae) blue flower petals against lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in macrophage cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, 6355–6365.
- Narashans Alok Sagar, Sunil Pareek, Sunil Sharma, Elhadi M. Yahia , et Maria Gloria Lobo.,2018 - Fruit and Vegetable Waste: Bioactive Compounds, Their Extraction, and Possible Utilization (17), 512-531
- Narayana, K.R., Reddy, M.S., Chaluvadi, M.R., Krishna, D.R., (2001). Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology*, 33:2-16.
- Neal.M.D; Jaime.A.Y; Basil.R .,2012- Flavonoid Pharmacokinetics :Methods of Analysis ,Preclinical and Clinical ,Pharmacokinetics ,Safety ,and Toxicology.Ed.John Wiley & Sons.
- Nedjimi Bouzid ,Guit Brahim , 2014. *LES STEPPES ALGÉRIENNES: CAUSES DE DÉSÉQUILIBRE*. Algerian journal of arid environment .P24
- NEDJRAOUI Dalila ,Slimane BÉDRANI, 2008. *La désertification dans les steppes algériennes : causes, impacts et actions de lutte*Vertigo - la revue électronique en sciences de l'environnement, Volume 8 Numéro 1,
- Nijs, R. Cartuyvels, A. Mewis, et al., Comparison and evaluation of Osiris and Sirscan 2000 antimicrobial susceptibility systems in the clinical microbiology laboratory, *J. Clin. Microbiol.* 41 (2003) 3627–3630.
- Nowsheen S, Aziz K, Kryston TB, et al (2012) The interplay between inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. *Curr Mol Med* 12:672–80
- Okunade AL, Elwin-Lewis MPF and Lewis WH.,2004-*Phytochemistry*, 65: 1017-1032.
- Ouis Nadia .Bakhtaoui Hanane. 2017. *L'étude phytothérapie des plantes médicinales dans la région Relizane* . Univ. d'ABOU-BEKR BEL KAID Tlemcen Faculté SNV Département de biologie.P7

- Ould Kaddour A.S., Bouzouina M et Lotmani B.,2019-Phenolique contenents and in-vitro evaluation of the antioxydant effects of the arial parts of three algerian *Atriplex halimus* Lecotypes.19(1),pp. 1583-159.
- Panico, A., Cardile, V., Avondo, S., Garufi, F., Gentile, B., Puglia, C., ... Ronsisvalle, G. (2006). The *in vitro* effect of a lyophilized extract of wine obtained from Jacquez grapes on human chondrocytes. *Phytomedicine*, 13, 522–526
- Paparella, L. Taccogna, I. Aguzzi, et al., Flow cytometric assessment of the antimicrobial activity of essential oils against *Listeria monocytogenes*, *Food Control*. 19 (2008) 1174–1182
- Paré, J.J.R., Bélanger, J.M.R., Stafford, S.S.,1994- Microwave-assisted process (MAP™): a new tool for the analytical laboratory. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 13 (4), 176–184
- Park KR, Nam D, Yun HM (2011)  $\beta$ -caryophyllene oxide inhibits growth and induces apoptosis through the suppression of PI3K/ Akt/mTOR/S6K1 pathways and ROS mediated MAPKs activation. *Cancer Lett* 312:178–88
- Parthasarathy, V. A., Chempakam, B., & Zachariah, T. J.,2008. *Chemistry of spices*. Édition CABI, Londres, Royaume-Uni
- R. Ramani, A. Ramani, S.J. Wong, Rapid flow cytometric susceptibility testing of *Candida albicans*, *J. Clin. Microbiol.* 35 (1997) 2320–2324
- R. Ramani, V. Chaturvedi, Flow cytometry antifungal susceptibility testing of pathogenic yeasts other than *Candida albicans* and comparison with the NCCLS broth microdilution test, *Antimicrob. Agents Chemother.* 44 (2000) 2752–2758
- R.L. White, D.S. Burgess, M. Manduru, et al., Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy : time-kill, checkerboard, and E test, *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (1996) 1914–1918.
- Rafik M.,2018 - *Extraction verte et caractérisation des molécules bioactives dans les coproduits de la production d'asperge (Asparagus officinalis L.)*. Mem aîtrise en sciences et technologie des aliments - avec mémoire Maître ès sciences (M. Sc.) . Univ .LAVAL Canada , 98P
- Rahal . Cristina Saro . Mari 'a Jose' Ranilla .Secundino Lo'pez .,2019- In vitro screening of Algerian steppe browse plants for digestibility, rumen fermentation profile and methane mitigation 1- 11

- Rajput, S, Kumar BN, Dey KK, et al (2013) Molecular targeting of Akt by thymoquinone promotes G1 arrest through translation inhibition of cyclin D1 and induces apoptosis in breast cancer cells. *Life Sci* 93:783–90
- Raza, R.; Saeed, A.; Arif, M.; Mahmood, S.; Muddassar, M.; Raza, A.; Iqbal, J., 2012- Synthesis and Biological Evaluation of 3-thiazolocoumarinyl Schiff-base Derivatives as Cholinesterase Inhibitors. *Chem. Biol. Drug. Des.*, , 80, 605-615.
- Robestein.M. ;Soerensen.Ch., 2011-Chimie avancée : préparation au bac et à la maturité, Ed,PPUR Presses polytechnique ,p102,
- Rodrigo, R., Miranda, A., & Vergara, L. (2011). Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clinica Chimica Acta*, 412, 410–424. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2010.11.034>
- S. Labioth · R. Mahfoudi · A. Djeridane · S. Benlhorma · M. Yousfi., 2019- Phytochemical Characterization and High In Vitro Antioxidant Properties of Hammada elegans Algerian Extracts: a Potent Medicinal Plant\_19:3-15
- S. Magaldi, S. Mata-Essayag, C. Hartung de Capriles, et al., Well diffusion for antifungal susceptibility testing, *Int. J. Infect. Dis.* 8 (2004) 39–45.
- SAHI Lamia. 2016. La dynamique des plantes aromatiques et médicinales en Algérie Troisième partie (Options Méditerranéennes Série B. Etudes et Recherches ,73 .101-140
- Salah-Eddine RAHMANI et Mohammed Redha OUAHRANI ., 2022- Phytochemical investigation of Ajuga iva, Matricaria chamomilla and Ruta chalepensis from Algerian steppe (Djelfa district)\_GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 2022, 19(01), 193–201
- Sanago R., 2006. *Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle*. Université Bamako(Mali): 53
- Sangani, C.B.; Shah, N.M.; Patel, M.P.; Patel, R.G., 2013-, Microwave assisted synthesis of novel 4H-chromene derivatives bearing 2- aryloxyquinoline and their antimicrobial activity assessment. *Med. Chem. Res.*, , 22, 3831-3842.
- Satooka H, Kubo I (2012) Effects of thymol on B16-F10 melanoma cells. *J Agric Food Chem* 60:2746–52
- Seghier Houda .2021. *La prédiction in silico des propriétés ADME des molécules d'huiles essentielles du genre Thymus*. Université Mohamed Khider de Biskra

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature .et de la Vie Sciences biologiques.P1

- Sergent, T., Piront, N., Meurice, J., Toussaint, O., & Schneider, Y. J. (2010). Anti-inflammatory effects of dietary phenolic compounds in an *in vitro* model of inflamed human intestinal epithelium. *Chemico-Biological Interactions*, 188, 659–667. doi:10.1016/j.cbi.2010.08.007
- Serrato-Valenti, G., Bisio, A., Cornara, L., & Ciarallo, G., 1997-. Structural and histochemical investigation of the glandular trichomes of *Salvia aurea* L. leaves, and chemical analysis of the essential oil. *Annals of Botany*, 79(3), 329-336
- Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB (2008) Targeting nuclear factor-  $\kappa$ B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Mol Cancer Res* 6:1059–70
- Silva LV, Nelson DL, Drummond MFB, Dufosse L, Gl'oria MBA., 2005-' Comparison of hydrodistillation methods for the deodorization of turmeric. *Food Res Intl* 38:1087–96
- Sofowora A., 2010 - *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. Ed.Karthala, France
- Soxhlet F., 1879- Die gewichtsanalytische Bestimmung des Milchfettes. *Dingler's Polytech J* 232:461–5.
- Speeleveld, B. Gordts, H.W. Van Landuyt, et al., Susceptibility of clinical isolates of *Fusarium* to antifungal drugs, *Mycoses* 39 (1996) 37–40.
- Studt, L., Tudzynski, B., 2014- Gibberellins and the Red Pigments Bikaverin and Fusarubin. *Biosynth. Mol. Genet. Fungal Second. Metab*
- T. Menon, K. Umamaheswari, N. Kumarasamy, et al., Efficacy of fluconazole and itraconazole in the treatment of oral candidiasis in HIV patients, *Acta Trop.* 80 (2001) 151–154.
- Taylor, P., Shi, J., Nawaz, H., Pohorly, J., Mittal, G., & Kakuda, Y., 2005- Extraction of Polyphenolics from Plant Material for Functional Foods — Engineering and Technology. *Food Reviews International*, 21(1), 139– 166. <https://doi.org/10.1081/FRI-200040606>
- Terra, X., Montagut, G., Bustos, M., Llopiz, N., Ardèvol, A., Bladé, C., ... Arola, L. (2009). Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 20, 210–218.

- Tiaz, L., Zeiger, E., 2006- Secondary metabolites and plant defense. In: Plant Physiology, 4th ed. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts, pp. 283–308 (Chapter 13).
- Tiwari BK, Valdramidis VP, O'Donnel CP (2009) Application of natural antimicrobials for food preservation. *J Agric Food Chem* 57:5987–6000
- TOUIL Souhila et BENREBIHA Fatima Zohra .,2014- Composition chimique et activité antimicrobienne des huiles essentielles d'*Artimisia herba alba asso* et *Artimisia campestris* de la région aride de Djelfa P 40-45
- Tsai, S. J., Huang, C. S., Mong, M. C., Kam, W. Y., Huang, H. Y., & Yin, M. C. (2012). Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 514–521
- Tuck KL, Hayball PJ (2002) Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *J Nutr Biochem* 13: 636-44
- Tundis R, Loizzo MR, Bonesi M (2009) In vitro cytotoxic effects of *Senecio stabianus* Lacaita (Asteraceae) on human cancer cell lines. *Nat Prod Res* 23:1707–18
- Turgis M, Han J, Caillet S, et al (2009) Antimicrobial activity of mustard essential oil against *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella typhi*. *Food Control* 20:1073–79
- Valgas, S.M. De Souza, E.F.A. Smânia, et al., Screening methods to determine antibacterial activity of natural products, *Braz. J. Microbiol.* 38 (2007) 369–380
- Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al (2004) Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 266:37–56
- Vankar PS.,2004- Essential oils and fragrances from natural sources.*Resonance* 9:30–41
- Verbois, S., 2015. *LA PHYTOTHERAPIE*, Groupe Eyr. ed. Eyrolles, Saim- Germain France.p5.
- Vermerris, W., & Nicholson, R.,2006-Phenolic compound biochemistry. *Phenolic Compound Biochemistry*
- Vessal M, Hemmati M, Vasei M.,2003-Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol.* 135C(3):357–364
- Vidhya N, Devaraj SN (2011) Induction of apoptosis by eugenol in human breast cancer cells. *Indian J Exp Biol* 49:871–8

- Vinatoru, M., Toma, M., Radu, O., Filip, P.I., Lazurca, D., Mason, T.J., 1997. The use of ultrasound for the extraction of bioactive principles from plant materials. *Ultrasonics Sonochemistry* 4 (2), 135–140
- Whyte M (1996) ICE/CED-3 proteases in apoptosis. *Trends Cell Biol* 6:245–8
- Wichtl (M), Anton (R)., 1999- *Plantes thérapeutiques , Technique et Documentation , Pris*
- Williams P, Ongsakul M, Proudfoot J, et al. (1995) Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoproteins. *Free Radic Res* 23: 175-84
- Yazan LS, Ng KW, Al-Naqeeb G, et al (2009) Cytotoxicity of thymoquinone (TQ) from *Nigella sativa* towards human cervical carcinoma cells (HeLa). *J Pharm Res* 2:585–9
- Yin QH, Yan FX, Zu XY, et al (2012) Anti-proliferative and proapoptotic effect of carvacrol on human hepatocellular carcinoma cell line HepG-2. *Cytotechnology* 64:43–51
- Yoon, H. Y., Lee, E. G., Lee, H., Cho, I. J., Choi, Y. J., Sung, M. S., & Yoo, W. H. (2013). Kaempferol inhibits IL-1 $\beta$  induced proliferation of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and the production of COX-2, PGE<sub>2</sub> and MMPs. *International Journal of Molecular Medicine*, 32, 971–977.
- Zeilinger, S., García-Estrada, C., Martín, J.-F., 2015. Fungal Secondary Metabolites in the “OMICS” Era, in: Zeilinger, S., Martín, J.-F., García-Estrada, C. (Eds.), *Biosynthesis and Molecular Genetics of Fungal Secondary Metabolites, Volume 2, Fungal Biology*. Springer, New York, NY, pp. 1–12
- Zouari S, Zouari N, Fakhfakh N, Bougatef A, Ayadi M.A, and Neffat M. (2010). Chemical composition and biological activities of a new essential oil chemotype of Tunisian.



## Résumé

La recherche de l'activité biologique des composés bioactifs des plantes est d'une importance capitale car elle permet la mise au point de médicaments. Les composés bioactifs font l'objet de nombreux travaux de recherche, car ils sont devenus idéaux pour le traitement des différentes infections en raison de leurs effets biologiques. La steppe algérienne connue par ses ressources naturelles dispose d'une flore singulièrement riche et variée, et d'une tradition séculaire de pharmacopée traditionnelle. Dans ce travail, nous avons mené une synthèse bibliographique sur l'état actuel des recherches effectuées sur les activités biologiques des composés bioactifs extraits à partir de quelques plantes médicinales steppiques. Cette synthèse bibliographique nous a permis d'exposer les activités biologiques des composés bioactifs des plantes steppiques (activités antimicrobiennes, anti-inflammatoires et antioxydantes) étudiées par les chercheurs et jugées bénéfiques par la médecine traditionnelle. L'exploration des composés bioactifs pour la recherche des molécules à activité antimicrobienne semble donc être une voie intéressante pour les chercheurs dans le futur.

**Mots clés :** activité biologiques, composés bioactifs, plantes médicinales steppiques, steppes algérienne.

## الملخص

إن البحث عن النشاط البيولوجي للمركبات النشطة بيولوجيًا للنباتات له أهمية قصوى لأنه يسمح بتطوير الأدوية. تخضع المركبات النشطة بيولوجيًا للكثير من الأبحاث ، حيث أصبحت مثالية لعلاج العدوى المختلفة نظرًا لتأثيراتها البيولوجية. تشتهر السهوب الجزائرية بمواردها الطبيعية بنباتات غنية ومتنوعة بشكل فريد ، وتقاليد علمانية في دستور الأدوية التقليدي. في هذا العمل ، أجرينا توليفًا بليوغرافيًا عن الحالة الحالية للبحوث حول الأنشطة البيولوجية للمركبات النشطة بيولوجيًا المستخرجة من بعض نباتات السهوب الطبية. سمح لنا هذا التوليف البليوغرافي بكشف الأنشطة البيولوجية للمركبات النشطة بيولوجيًا لنبات السهوب (الأنشطة المضادة للميكروبات والالتهابات ومضادات الأكسدة) التي درسها الباحثون واعتبرها الطب التقليدي مفيدة. لذلك يبدو أن استكشاف المركبات النشطة بيولوجيًا للبحث عن الجزيئات ذات النشاط المضاد للميكروبات وسيلة مثيرة للاهتمام للباحثين في المستقبل

**الكلمات المفتاحية :** النشاط البيولوجي ، المركبات النشطة بيولوجيا ، نباتات السهوب الطبية ، السهوب الجزائرية

## Abstract

The search for the biological activity of the bioactive compounds of plants is of paramount importance because it allows the development of drugs. Bioactive compounds are the subject of much research, as they have become ideal for the treatment of different infections due to their biological effects. The Algerian steppe known for its natural resources has a singularly rich and varied flora, and a secular tradition of traditional pharmacopoeia. In this work, we conducted a bibliographic synthesis on the current state of research on the biological activities of bioactive compounds extracted from some steppe medicinal plants. This bibliographical synthesis allowed us to expose the biological activities of bioactive compounds of steppe plants (antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activities) studied by researchers and deemed beneficial by traditional medicine. The exploration of bioactive compounds for the search for molecules with antimicrobial activity therefore seems to be an interesting avenue for researchers in the future.

**Keywords:** biological activity, bioactive compounds, steppe medicinal plants, Algerian steppes.