



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 l'activité antibactérienne des composés  
phénoliques de quelques plantes steppiques : synthèse bibliographique

Présenté par : BENOUNA Mohamed  
BENALIA Hamza

Devant le jury composé de :

	Grade	
Président : Mr KHIARI Mohamed	MCA	Univ. de Djelfa
Promoteur : Mr KHALED KHODJA Yazid	MCB	Univ. de Djelfa
Co-promoteur : Mr BELMAHDI Mohamed	MCB	Univ. de Djelfa
Examineur : Mr BENZIANE Adeli	MCA	Univ. de Djelfa
Examineur : Mr BENSID Abdelkader	MCA	Univ. de Djelfa

2020/2021

## **Remerciements**

Tout d'abord nous remercions **ALLAH**, le tout puissant et le miséricordieux, qui nous a guidé et donné du courage pour achever ce travail.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements à **Mr KHALED KHODJA Y.**, de nous avoir fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail.

Nous remercions également **Mr BELMAHDI M.**, de nous avoir co-encadré dans la réalisation de ce travail.

Nos remerciements vont également à **Mr KHIARI M.**, pour l'honneur qu'il nous fait d'accepter de présider le jury.

Nous adressons également notre profonde gratitude à **Mr BENZIANE A.** et **Mr BENSID A.**, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Que toutes les personnes nous ayant permis de mener à bien ce travail soient assurées de notre gratitude.

**Dédicaces**

*Je dédie ce modeste travail à l'âme de mon père*

*A ma chère mère*

*Pour la patience, l'amour, le soutien et l'encouragement*

*A mes chers frères*

*A toute ma famille*

*A toutes mes amies surtout Bouzid Ahmed, Ziyad, Taki, Ali et Abderrahmane*

*A l'ensemble des professeurs qui m'ont enseigné durant mes années d'études, de  
primaire jusqu'à l'université*

*A tous ceux qui m'ont aidé, soutenu et encouragé.*

*A ceux qui me sont chers.*

***Mohamed***

*Je dédie ce mémoire*

*A mes chers parents*

*Pour leur patience, leur soutien et leur encouragement*

*A mes chers frères*

*A toute ma famille*

*A toutes mes amies*

*A l'ensemble des enseignants qui m'ont enseigné durant mes années d'études, de  
primaire jusqu'à l'université.*

***Hamza***

***TABLE  
DES MATIÈRES***

## Table des matières

### Liste des figures

### Liste des tableaux

### Liste des abréviations

### Introduction ..... 1

## Chapitre I : Plantes médicinales steppiques

I. La steppe .....	3
I.1. Définition.....	3
I.2. Délimitation des steppes algériennes.....	4
I.3. Climat .....	4
I.4. Les sols .....	5
I.5. Les formations végétales .....	5
II. Plantes médicinales de la steppe.....	6
III. Utilisations traditionnelles et effets thérapeutiques .....	7
III.1. Utilisations traditionnelles .....	7
III.2. La richesse des plantes steppiques en composés phénoliques leur procure diverses vertus antibactériennes.....	7
III.3. Les plantes steppiques, des sources prometteuses en polyphénols anti-infectieux.....	8
III.3.1. Les effets antimicrobiens des composés phénoliques couvrent une large gamme de pathogènes humains .....	8
III.3.2. Les potentialités antibactériennes des plantes steppiques au service de la santé humaine .....	9
III.3.3 Activités antibactériennes des plantes steppiques.....	9
III.4. Le problème de résistance aux antibiotiques .....	10
III.4.1. Les antibiotiques .....	10
III.4.2. Activité des antibiotiques.....	10
III.4.3. La résistance aux antibiotiques .....	11
III.4.4. Mécanismes biochimiques de résistance.....	12
III.4.5. Les composés phénoliques de plantes steppiques dans les stratégies de lutte contre la résistance bactérienne.....	13

## **Chapitre II : Composés phénoliques**

I. Généralités .....	15
II. Biosynthèse .....	16
III. Classes des composés phénoliques .....	17
III.1. Flavonoïdes .....	17
III.2. Anthocyanosides .....	18
III.3. Tannins .....	19
III.3.1. Tannins .....	19
III.3.2. Tannins condensés .....	19
III.4. Phénols simples et les acides phénoliques .....	19
III.4.1. Acide phénols dérivés de l'acide benzoïque .....	20
III.4.2. Acide phénols dérivés de l'acide cinnamique .....	20
III.4.3. Phénols simples .....	20
III.5. Coumarines .....	20
III.6. Quinones .....	20
IV. Extraction .....	21
IV.1. Extraction conventionnelle .....	21
IV.1.1. Macération .....	21
IV.1.2. Soxhlet .....	22
IV.1.3. Infusion .....	22
IV.1.4. Décoction .....	22
IV.1.5. Digestion .....	22
IV.2. Extraction assistée par micro-ondes (EAM) .....	22
IV.3. Extraction assistée par ultrasons (EAU) .....	23
V. Applications et propriétés biologiques des composés phénoliques .....	23

## **Chapitre III : Activité antibactérienne des composés phénoliques de quelques plantes médicinales steppiques**

I. Généralités .....	26
II. Mode d'action antibactérienne des composés phénoliques .....	26
II.1. Intercalation dans la membrane bactérienne .....	26
II.2. Pénétration des composés phénoliques jusqu'au cytoplasme .....	28
II.2.1. Acidification du cytoplasme .....	28
II.2.2. Perturbation du métabolisme .....	29
II.3. Autres effets indirects des composés phénoliques .....	30
II.3.1. Chélation des métaux .....	30
II.3.2. Atténuation de la virulence bactérienne .....	30

III. Méthodes de détermination du pouvoir antibactérien des composés phénoliques .....	31
III.1. Méthodes de diffusion.....	31
III.1.1. Méthode de diffusion sur disque de gélose .....	31
III.1.2. Méthode du gradient antimicrobien (Etest).....	31
III.1.3. Autres méthodes de diffusion .....	31
III.2. Chromatographie sur couche mince (CCM) – bioautographie .....	31
III.2.1. Diffusion sur gélose .....	32
III.2.2. Direct bio-autography .....	32
III.2.3. Bioessai sur gélose .....	32
III.3. Méthodes de dilution.....	32
III.3.1. Méthode de dilution en bouillon .....	33
III.3.2. Méthode de dilution en gélose .....	34
IV. Travaux de recherche antérieurs .....	34
IV.1. Les effets antimicrobiens des plantes steppiques constituer la base scientifique des utilisations traditionnelles.....	34
IV.2. Une alternative idéale pour éviter la résistance bactérienne.....	34
IV.2.1. Les rendements des extraits étaient plus élevés dans les feuilles que ceux dans les tiges.....	35
IV.2.2. L'activité antibactérienne de l'extrait de feuilles était plus élevée que celle de l'extrait de tiges	36
IV.3. <i>Artemisia herba-alba</i> .....	36
IV.3.1. Propriétés et usages thérapeutiques .....	36
IV.3.2. la richesse d' <i>A. herba-alba</i> en composés phénoliques.....	37
IV.3.3. L'activité antibactérienne d' <i>Artemisia herba-alba</i> .....	37
IV.4. <i>Atriplex</i> .....	37
IV.4.1. Propriétés et usages thérapeutiques .....	37
IV.4.2. Les polyphénols dans <i>Atriplex</i> .....	37
V.4.3. Les extraits polyphénoliques d' <i>Atriplex halimus L.</i> à montré une activité antibactérienne sur seize souches bactériennes .....	38
IV.5. <i>Pistacia</i> .....	38
IV.5.1. Propriétés et usages thérapeutiques .....	38
IV.5.2. la richesse de <i>Pistacia atlantica</i> en composés phénoliques.....	38
IV.5.3. L'activité antibactérienne de <i>Pistacia atlantica</i> .....	38
IV.6. <i>Artemisia campestris</i> .....	39
IV.6.1. Propriétés et usages thérapeutiques .....	39
IV.6.2. Les polyphénols dans <i>Artemisia campestris</i> .....	39
IV.6.3. L'activité antibactérienne de <i>Artemisia campestris</i> .....	39
<b>Conclusion.....</b>	<b>40</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>41</b>

## Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Répartition de diverses steppes sous des latitudes tempérées et subtropicales	3
2	Délimitation des steppes algériennes	4
3	Climat des steppes algériennes	5
4	Mode d'action des antibiotiques	11
5	Les mécanismes antibactériens, des agents antibactériens à base de plantes contre les agents antibactériens chimiques	14
6	Biosynthèse des composés phénoliques le plus largement distribués par la voie de shikimate	16
7	Structure du 2-phényle chromane	17
8	Structure générale des flavonoïdes	17
9	Structures des squelettes de base des flavonoïdes	18
10	Structure des anthocyanosides	18
11	Structure chimique des acides gallique	19
12	Etapas de la macération	21
13	Micro-dilution de bouillon pour les tests antibactériens tel que recommandé par le protocole CLSI	33
14	Rendements d'extraction d'extraits méthanoliques de feuilles et de tiges de <i>N. oleander</i> et <i>R. officinalis</i>	35
15	Concentration minimale inhibitrice (CMI) d'extraits méthanoliques de feuilles et de tiges de <i>R. officinalis</i> sur les micro-organismes testés	36

# ***INTRODUCTION***

## **Introduction**

Depuis la nuit des temps, les hommes se sont soignés avec les plantes qu'ils avaient à leur disposition contre les maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose. A travers les siècles, les traditions humaines ont su développer la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales pour objectif de vaincre la souffrance et d'améliorer la santé des hommes. Aujourd'hui encore, les deux tiers de la pharmacopée ont recours aux propriétés curatives des plantes (Iserin, 2001).

Les infections causées par les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques sont responsables d'un taux élevé de morbidité, et le coût de traitement annuel des infections causées par des germes résistants est en pleine augmentation. Ainsi, il est indispensable de développer de nouvelles molécules antibactériennes pour surpasser ce problème impliqué dans de nombreuses pathogénèses humaines (Gangoué, 2007; Hemaiswarya *et al.*, 2008).

Des plantes médicinales et aromatiques pourraient permettre le traitement ou la prévention de maladies chroniques et/ou graves, et résoudre le problème de la résistance bactérienne vis-à-vis des agents antibactériens actuels (Keita *et al.*, 2004). L'usage d'extraits de plantes contenant des constituants bio-actifs est devenu une approche très importante dans la médecine. Les composés phénoliques issus des végétaux génèrent actuellement beaucoup d'intérêt en raison de leur activité antibactérienne prononcée vis-à-vis des souches sensibles et résistantes aux antibiotiques. En plus de leur action directe sur les bactéries, les polyphénols sont capables d'inhiber les systèmes de résistances aux antibiotiques (Hatano *et al.*, 2008; Hemaiswarya *et al.*, 2008).

Cette caractéristique est bien illustrée chez les plantes steppiques. Ce sont des végétaux qui se développent de manière optimale dans des conditions extrêmes. Ces plantes développent un système antioxydant performant, souvent corrélé à une grande biodisponibilité en polyphénols. Ces composés sont largement connus pour leur potentiel antioxydant, mais également pour leur pouvoir antimicrobien qui couvre un large éventail de pathogènes qui touchent la santé humaine et celle du végétal (Ksouri *et al.*, 2009; Ksouri *et al.*, 2012).

L'objectif de la présente étude est de faire une synthèse bibliographique sur l'état actuel des recherches effectuées sur les effets antimicrobiens des composés phénoliques

extraits à partir de quelques plantes steppiques étudiées par les chercheurs et jugées par la médecine traditionnelle pour avoir un grand effet anti-infectieux. Nous avons organisé cette synthèse à l'aide d'une démarche séquentielle. Tout d'abord, une étude bibliographique sur la steppe a permis d'identifier la steppe, ainsi que les plantes médicinales steppiques et leurs utilisations traditionnelles, dans le **premier chapitre**.

Le **deuxième chapitre** dédié à l'étude des composés phénoliques, leur biosynthèse et leurs activités biologiques. Les principaux mécanismes d'action antibactérienne des composés phénoliques, les méthodes de détermination du pouvoir antibactérien et quelques travaux de recherche antérieurs effectués sur les effets antibactériens des composés phénoliques extraits à partir de quelques plantes steppiques est illustré dans le **troisième chapitre**.

# *CHAPITRE I :*

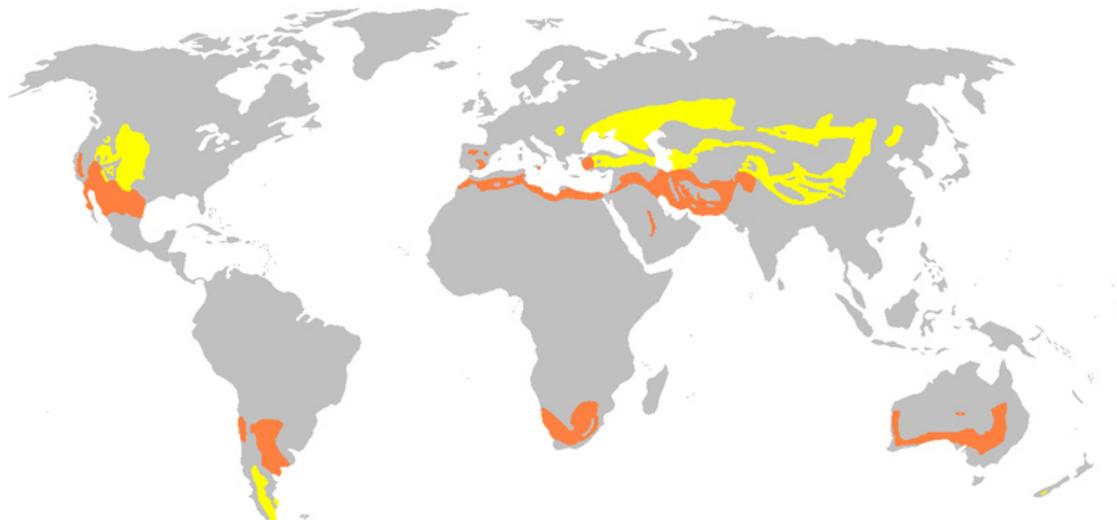
## *Plantes médicinales steppiques*

## Chapitre I : Plantes médicinales steppiques

### I. La steppe

#### I.1. Définition

Selon [Bencherif \(2011\)](#) la steppe comme étant un écosystème caractérisé par une formation végétale hétérogène discontinue plus au moins dense, composée de plantes herbacées et arbustives xérophiles de hauteur limitée, et par des sols généralement maigres à faible taux en matière organique. C'est un territoire où l'application de l'agriculture intensive n'est pas possible sans un apport en eau d'irrigation, du fait de la faiblesse et l'irrégularité des précipitations. Sous les tropiques, la dégradation de la forêt fait apparaître des *pseudo-steppes* ([Figure 1](#)) ([Larousse, 2021](#)).



<b>Description</b>	<b>English:</b> Map of <b>steppes</b> in the world according to C. Troll & K.-H. Paffen  Cool temperate climate of steppes  Subtropical steppic warm temperate climate
<b>Date</b>	28 October 2006
<b>Source</b>	<i>Atlante generale metodico De Agostini</i> , Novara, 1985
<b>Author</b>	Carnby

**Figure 1** : Répartition de diverses steppes sous des latitudes tempérées (en jaune) et subtropicales (en orange) ([Novara, 1985](#)).

## I.2. Délimitation des steppes algériennes

Les steppes algériennes, situées entre l'Atlas Tellien au Nord et l'Atlas Saharien au Sud (Figure 2), couvrent une superficie globale de 20 millions d'hectares. Elles sont limitées au Nord par l'isohyète 400 mm qui coïncide avec l'extension des cultures céréalières en sec et au Sud, par l'isohyète 100 mm qui représente la limite méridionale de l'extension de l'alfa (*Stipa tenacissima*) (Djebaili, 1978; Le Houerou *et al.*, 1979; Djellouli, 1990).



Figure 2 : Délimitation des steppes algériennes (Nedjraoui, 2011).

## I.3. Climat

Le climat de la steppe se caractérise par une faible pluviométrie (100 à 450 mm par an) et de fortes amplitudes thermiques. Cette pluviométrie est non seulement faible mais irrégulière. Elle présente des variations spatio-temporelles très importantes (Figure 3) et les précipitations tombent souvent sous forme de pluies violentes (averses). Une saison estivale sèche et chaude alterne avec une saison hivernale pluvieuse et fraîche (Bencherif, 2011).

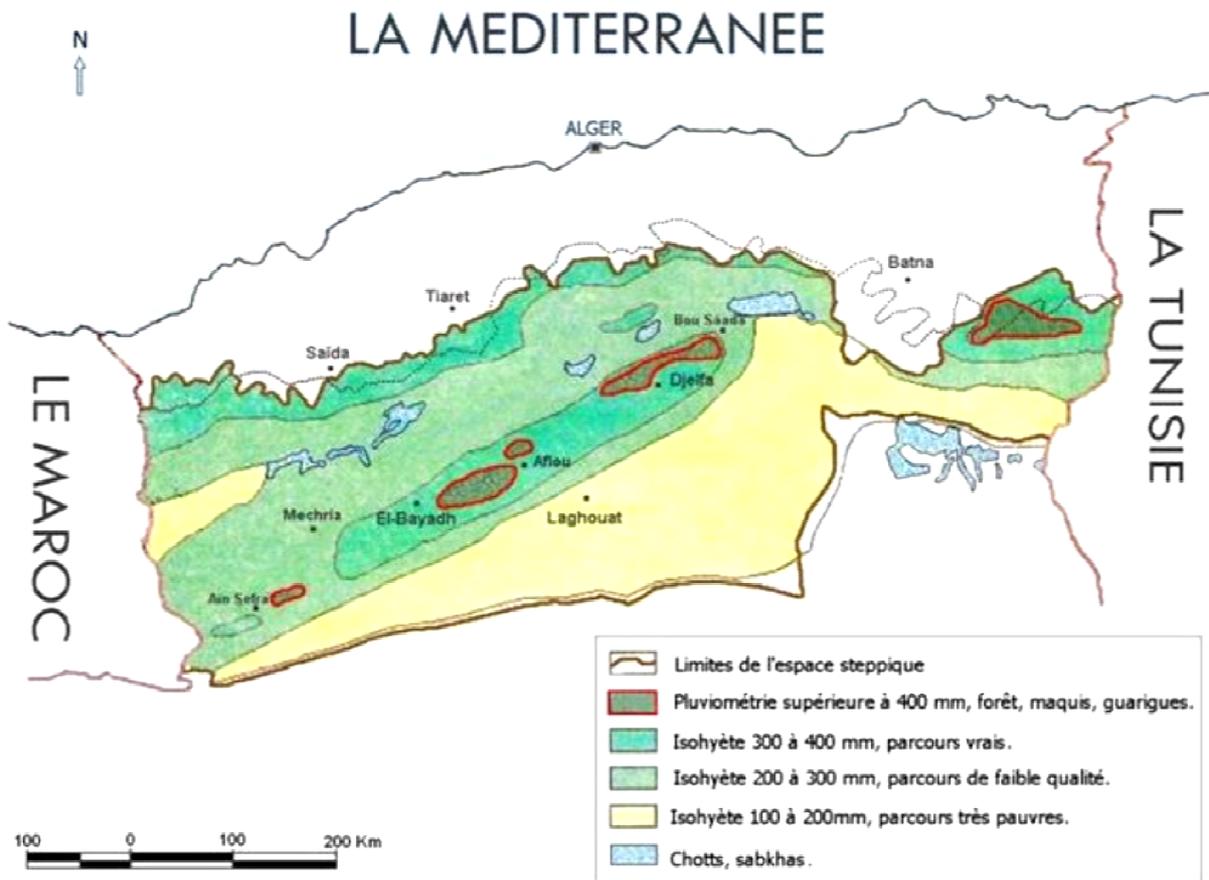


Figure 3 : Climat des steppes algériennes (Abdelhakim *et al.*, 2011).

#### I.4. Les sols

Les sols steppiques sont caractérisés par la présence d'accumulation calcaire, la faible teneur en matière organique et une forte sensibilité à l'érosion et à la dégradation. Les ressources hydriques sont faibles, peu renouvelables, inégalement réparties et anarchiquement exploitées. Les points d'eau sont au nombre de 6500 dont plus de 50% ne sont plus fonctionnels (Nadjraoui et Bédrani, 2008).

#### I.5. Les formations végétales

La végétation steppique est dominée par l'Alfa (*Stipa tenacissima*) qui occupe 4 millions d'hectares, suivie par le Chih (*Artimisea herba alba*) avec 3 millions d'hectares, puis le Sennagh (*Lygeum spartum*) et le Guettaf (*Atriplex halimus*) en association, avec respectivement 2 et 1 million d'hectares. Le reste est occupé par des associations diverses (*Aristida pungens*, *Thymelaea microphylla*, *Retama retam*, *Artemisia campestris*, *Arthrophytum scoparium* et *Peganum harmala*) (Nedjimi et Guit, 2012).

Selon Djbaili (1984) la combinaison des facteurs pédo-climatiques et la répartition spatiale de la végétation fait ressortir trois types de steppes :

- ❖ La steppe graminéenne à base d'Alfa (*Stipa tenacissima*) et/ou de Sparte (*Lygeum spartum*) que nous trouvons dans les sols argileux à texture plus fine. Sur les sols sableux, nous trouvons la steppe à Drinn (*Aristida pungens*);
- ❖ La steppe à chamaephytes représentées par l'armoise blanche (*Artemisia herba alba*) qui occupe les sols à texture fine ;
- ❖ La steppe à halophytes ou crassuléscentes qui occupe les terrains salés. On y trouve *Atriplex halimus*, *Salsola vermiculata* et *Suaeda fruticosa*.

## II. Plantes médicinales de la steppe

On appelle plante médicinale tout plantes renfermant un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies (Schauenberg *et al.*, 2006). Les plantes médicinales sont des plantes dont un des organes (écorce, feuille) plante, possède des vertus curatives et parfois toxiques selon son dosage. Les plantes médicinales sont les plantes utilisées en phytothérapie pour leurs principes actifs. Elles peuvent être vendues en herboristerie, en pharmacie, avec ou sans prescription selon la réglementation du pays (Ramli, 2013). La steppe est très riche en plantes médicinales, parmi les familles dominantes on trouve, les Apiacées, les Légumineuses, les Liliacées, les Ombellifères, les Asteraceae, les Composées, les Chénopodiacées, les Ombellifères, les Graminées (Boukerker, 2016; Hendel *et al.*, 2012; Stambouli-Meziane et Bouazza, 2013).

On trouve aussi la famille de Lamiacée qui est largement utilisé dans la médecine traditionnelle. Et certaines d'entre eux sont des espèces populaires dans le monde entier ; les espèces appartenant aux genres *Teucrium*, *Marrubium*, *Origanum*, *Rosmarinus*, *Mentha*, *Thymus*, *Ajuga*, *Salvia*, *Lavandula* sont utilisées dans le traitement de maladies courantes comme les troubles digestifs, les abcès, la goutte, la conjonctivite, les troubles menstruels, la cholécystite, l'hépatite, les inflammations, les maladies du foie et dans la stimulation de la décomposition des graisses et de la cellulite (Ivancheva et Stantcheva, 2000; Rokaya *et al.*, 2010; Stankovic *et al.*, 2010).

### **III. Utilisations traditionnelles et effets thérapeutiques**

#### **III.1. Utilisations traditionnelles**

L'utilisation des plantes dans la médecine est très ancienne et vient habituellement de la croyance qu'elles présentent une très faible toxicité du fait de leur origine naturelle. Même les animaux sauvages emploient instinctivement certaines plantes. Selon l'organisation mondiale de la santé, autour de 80 % de la population du monde emploie la médecine traditionnelle pour le soin de santé (Gomes *et al.*, 2012).

Étant donné que dans le bassin méditerranéen avec ces grandes variations climatiques du nord au sud, la steppe algérienne présente qui couvrent une superficie globale de 20 millions d'hectares (Nedjraoui et Bedrani, 2008). Une grande diversité de plantes médicinales pousse dans les zones steppiques. Cette flore, est traditionnellement utilisée par les populations locales et surtout riveraine pour le traitement des infections génitales, diabète, maux de ventre, piqûre de scorpion et surtout contre les troubles gastro-intestinaux et le rhumatisme (Boukerker, 2016).

#### **III.2. La richesse des plantes steppiques en composés phénoliques leur procurent diverses vertus antibactériennes**

Des études antérieures ont montré que la quantité de polyphénols dans les plantes dépend de facteurs biologiques (génotype, organe et ontogenèse), ainsi que des conditions édaphiques et environnementales (température, salinité, stress hydrique et intensité lumineuse) (Ksouri *et al.*, 2008).

Les plantes steppiques présentent une grande biodisponibilité en polyphénols, qui peut être considérée, en soit, comme une forme d'adaptation au stress oxydatif. Ceci dans la mesure où ce stress se trouve être responsable de la diminution des polyphénols chez les végétaux non tolérants à la salinité et à la sécheresse comme conséquence de la vulnérabilité de leur système antioxydant. Les composés phénoliques sont largement connus pour leur pouvoir antimicrobien. Celui-ci réside dans l'élément structural fondamental qui les caractérise, soit la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupement hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction: éther, ester, hétéroside (Bruneton, 2008; Šaponjac *et al.*, 2016).

Les sites et le nombre des groupements hydroxyles sur les groupes phénoliques sont également supposés être reliés à leur toxicité envers les microorganismes. En effet, le taux d'hydroxylation est directement proportionnel à la toxicité (Cowan, 1999). Il a été aussi rapporté que plus les composés phénoliques sont oxydés et plus ils sont inhibiteurs des microorganismes (Scalbert, 2005).

Les polyphénols sont en effet dotés d'activités antibactériennes. La diversité structurale existante au sein des polyphénols s'accompagne par des différences en termes d'activités antibactériennes qui couvrent un large panel de pathogènes. La capacité que procurent les composés phénoliques aux plantes steppiques pour résister aux agressions de l'environnement se trouvent donc impliquée dans d'autres applications, notamment contre des pathogènes de plantes cultivées, et même des pathogènes qui touchent la santé humaine (Ksouri *et al.*, 2009).

### III.3. Les plantes steppiques, des sources prometteuses en polyphénols anti-infectieux

Les microbes exposés aux thérapies sur une longue période ne peuvent que s'adapter et générer des résistants. Dès lors, et sous la pression des effets secondaires de certaines thérapies qui sont devenus non négligeables, des stratégies vers un renouvellement de l'arsenal des molécules anti-infectieux sont désormais envisagées pour faire face à ce problème de santé publique émergent (Thomson *et al.*, 2004). A l'instar de certains microorganismes tel que le *Penicillium* ou *Streptomyces* qui ont servi de source d'antimicrobiens, les plantes steppiques par leur richesse en polyphénols, sont à intégrer dans les nouvelles stratégies de recherche d'anti-infectieux (Ksouri *et al.*, 2012).

#### III.3.1. Les effets antimicrobiens des composés phénoliques couvrent une large gamme de pathogènes humains

Les composés phénoliques sont largement réputés pour leur pouvoir antimicrobien qui couvre un large éventail de pathogènes. A titre d'exemple, l'acide gallique et l'épigallocatechine gallate sont capables d'inhiber plusieurs souches bactériennes et fongiques (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Vibrio Cholerae*, *Microsporium gypseum*, et *Helicobacter pylori*) (Chanwitheesuk *et al.*, 2007; Hatano *et al.*, 2008).

L'acide gallique, possède également des activités contre le virus de l'herpès HSV-1 et le virus de la grippe PI (type3). D'autres polyphénols, notamment la génistéine, ainsi que

d'autres flavonoïdes (quercétine, kaempférol, 3-méthylkaempférol et épigallocatechine gallate) sont actifs *in vitro* sur plusieurs souches virales, notamment sur le rétrovirus HIV responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (Andres *et al.*, 2009; Christina *et al.*, 2009).

Les mécanismes responsables de la toxicité des polyphénols envers les microorganismes sont très complexes, probablement dues à la grande diversité structurale existante au sein des polyphénols. A titre d'exemple, les flavane-3-ols, les flavonols et les tannins ont reçu une grande attention pour leur large spectre et forte activité antimicrobienne, mais aussi pour leur capacité à intervenir sur un grand nombre de facteurs de virulence microbienne, y compris l'inhibition de la formation de biofilms, la réduction de l'adhésion aux ligands de l'hôte et la neutralisation des toxines bactériennes, ainsi qu'à leur capacité d'établir une synergie avec certains antibiotiques (Daglia, 2011).

Les flavonoïdes interviennent également à différents niveaux de l'infection virale. L'exemple de la génistéine qui peut intervenir en inhibant la PTK (Protéine kinase de l'entrée du virus), la phosphorylation de la glycoprotéine E et d'autres polypeptides viraux (inhibition de l'assemblage du virus), ou en inhibant l'expression de certains gènes viraux (Andres *et al.*, 2009).

### III.3.2. Les potentialités antibactériennes des plantes steppiennes au service de la santé humaine

Différentes études, qui ont exploré les potentialités antibactériennes des plantes steppiennes sur des pathogènes de l'organisme humain, ont montré qu'elles sont liées à la présence majoritaire de composés phénoliques. Par exemple, différentes espèces steppiennes (*Ajuga iva*, *Marrubium vulgare*, *Mentha pulegium*, *Teucrium polium*, *Rosmarinus officinalis*, *Nerium oleander*, *Artemisia herba-alba*, *Atriplex halimus*, *Pistacia atlantica*, et *Artemisia campestris*) au potentiel antibactérien marqué sur différents types de pathogènes, possèdent une richesse en composés phénoliques (Ounaissia *et al.*, 2020; Younsi *et al.*, 2016; Seddik *et al.*, 2010; Ait-Abderrahim *et al.*, 2019).

### III.3.3. Activités antibactériennes des plantes steppiennes

L'activité antibactérienne des plantes steppiennes sur des bactéries pathogènes est illustrée par différents exemples. L'extrait de la partie aérienne de l'*Artemisia herba-alba* dont les composés majoritaires sont des flavonoïdes a montré une activité antibactérienne sur

*Staphylococcus aureus* (Seddik *et al.*, 2010). Une étude réalisée sur les parties aériennes de *Atractylis serratuloides* a montré qu'elle possède des activités antioxydante et antibactérienne (Bouaziz *et al.*, 2009). Les extraits éthanoliques de *Pistacia atlantica* a montré une activité antibactérienne très significatif sur les souches *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* et *Salmonella typhi* (Benhammou *et al.*, 2008). L'ensemble de ces travaux, ainsi que d'autres, ont introduit les plantes steppiques comme des sources prometteuses face au développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Ait-Abderrahim *et al.*, 2019).

### III.4. Le problème de résistance aux antibiotiques

#### III.4.1. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont par définition, des produits microbiens, ou leurs dérivés, capables de neutraliser les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance (Prescott *et al.*, 1995). Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes, ils ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes. Les antibiotiques sont en majorité d'origine naturelle. Le premier antibiotique identifié est la pénicilline (isolée à partir de *Penicillium notatum*), antibiotique à large spectre d'activité, qui appartient à la classe des  $\beta$ -lactames. Sa découverte a ouvert la voie à l'identification de nombreuses autres classes d'antibiotiques d'origine naturelle, incluant les phénylpropanoïdes, les tétracyclines, les aminoglycosides, les macrolides, les glycopeptides, les streptogramines et les  $\beta$ -lactames de deuxième génération. Par la suite, une troisième génération de  $\beta$ -lactames été commercialisée (les carbapénèmes) (Toure, 2015).

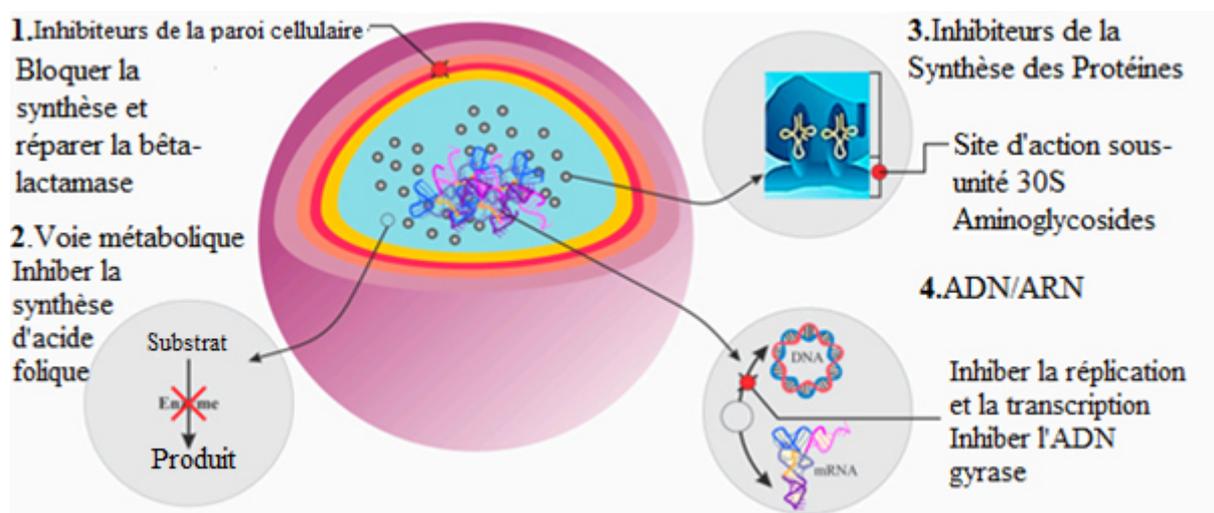
Les antibiotiques peuvent aussi être d'origine synthétique ou semi-synthétique. Il existe seulement trois classes d'antibiotiques synthétiques. Les sulfamides, premiers antibiotiques utilisés cliniquement, les quinolones (ou fluoroquinolones) découverts lors de la synthèse de la chloroquine, et les oxazolidinones (conduit au développement dulinézolide) qui constituent, avec les lipopeptides cycliques (daptomycine), l'une des rares classes d'antibiotiques mise sur le marché au cours de ces dix dernières années (Singh et Barrett, 2006).

#### III.4.2. Activité des antibiotiques

L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre d'action. Un antibiotique caractérisé par un spectre d'activité large agit sur des espèces bactériennes différentes. L'action des antibiotiques peut s'exercer sur des structures ou des mécanismes essentiels à la croissance ou à la survie des bactéries. Ainsi, ceux qui inhibent la croissance

bactérienne sont qualifiés de « bactériostatiques » alors que ceux qui neutralisent les bactéries sont dits « bactéricides » (Toure, 2015).

Les principales cibles des antibiotiques sont la paroi cellulaire et les ribosomes bactériens. D'autres cibles sont impliquées dans les fonctions physiologiques ou métabolites, à savoir l'inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) et l'interférence avec les voies métaboliques de synthèse de l'ADN (Figure 4). Des interactions spécifiques avec les cibles bactériennes des antibiotiques sont également régies par la complexité des motifs structuraux et la grande variabilité des groupements fonctionnels. Cette spécificité se trouve engagée dans les processus de la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques (Toure, 2015).



**Figure 4** : Mode d'action des antibiotiques (Simões *et al.*, 2018; Homaeigohar *et al.*, 2020).

### III.4.3. La résistance aux antibiotiques

La sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques est due à l'usage généralisé des antibiotiques et à la forte adaptabilité des souches bactériennes. En effet, la confrontation à un antibiotique représente du point de vue des bactéries, un formidable stimulus d'évolution (Hamilton-Miller, 2004). La résistance aux antibiotiques peut être « naturelle », et dans ce cas l'expression d'un caractère inné (particularités structurales de la paroi cellulaire ou l'absence de cible), partagé par toutes les souches d'une même espèce bactérienne, rend inappropriée l'utilisation de certains antibiotiques (Toure, 2015).

A titre d'exemple, les bactéries du genre *Mycoplasma*, dépourvues de peptidoglycane (composant principal de la paroi des bactéries), présentent une résistance intrinsèque aux  $\beta$ -lactames, dont le mode d'action consiste en une inhibition de la synthèse du peptidoglycane

(Normak et Normak, 2002). La résistance à un antibiotique est aussi « acquise », observée lorsque certaines souches d'une même espèce bactérienne, normalement sensibles à un antibiotique, deviennent résistantes. Cette résistance peut être acquise par mutation ou par transfert de gènes (Toure, 2015).

Le phénomène de mutation est conditionné par une utilisation répétée des antibiotiques qui contribue au sein d'une population bactérienne, à l'élimination des bactéries sensibles, induisant à la sélection de mutants résistants. La transmission d'éléments génétiques mobiles, comme les plasmides et les transposons, favorise également l'acquisition des résistances par les bactéries. Elle peut s'effectuer par transduction, conjugaison ou transformation. La dissémination des gènes de résistance peut s'effectuer au sein d'une même espèce mais aussi d'une espèce bactérienne à l'autre. Ainsi, les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la vancomycine (SARV) auraient acquis ce caractère suite au transfert plasmidique de l'opéron van A, réalisé par conjugaison avec *Enterococcus faecalis* (Noble et al., 1992; Alekshun et Levy, 2007).

#### III.4.4. Mécanismes biochimiques de résistance

Confrontées aux antibiotiques, les bactéries ont élaboré plusieurs stratégies. Les bactéries s'opposent à l'action des antibiotiques par des barrières qui limitent leurs accès. Toutes les bactéries Gram négatif ont une membrane externe qui doit être franchie avant d'atteindre la membrane cytoplasmique. Les barrières d'entrée peuvent aussi exister dans la membrane cytoplasmique. A titre d'exemple, des aminoglycosides (oxygénodépendants) sont inactifs dans l'environnement anaérobie de la membrane cytoplasmique (Rice et al., 2003).

Certaines bactéries agissent par la modification de l'antibiotique en synthétisant des enzymes qui confèrent un niveau élevé de résistance aux antibiotiques contre lesquels ils sont actifs. De par la spécificité de certaines interactions entre l'antibiotique et la molécule cible, certaines bactéries résistent en modifiant la cible de l'antibiotique. Le degré de résistance conférée par les modifications de cible est variable et dépend de la capacité de la cible mutée à accomplir ses fonctions. La modification des cibles concernent par exemple, l'altération des précurseurs de la paroi cellulaire conférant la résistance aux glycopeptides, les mécanismes de protection ribosomale conférant la résistance aux tétracyclines ou encore les mutations de l'ARN polymérase conférant la résistance à la rifampicine (Rice et al., 2003; Murray et al., 2009).

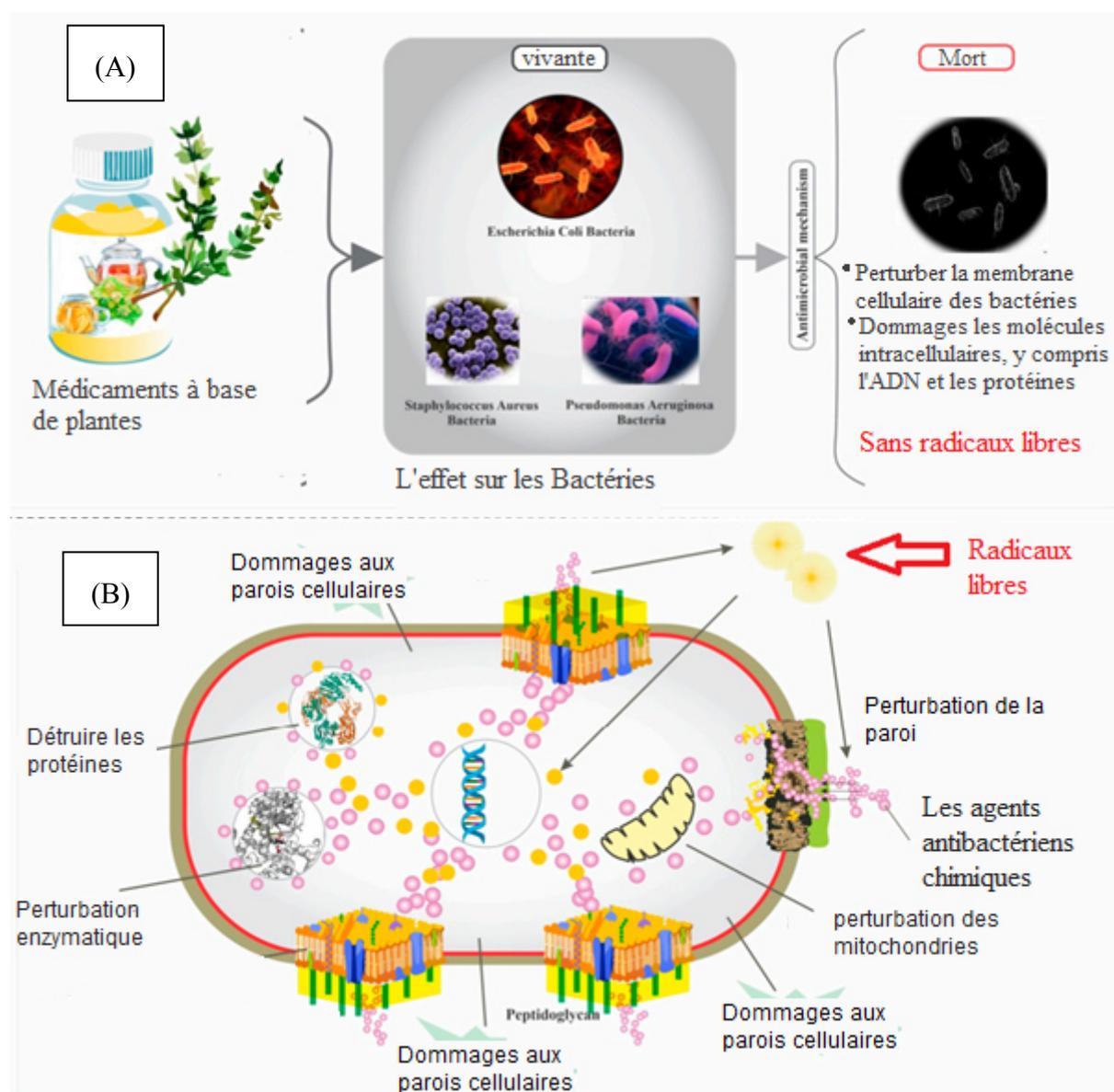
Les systèmes d'efflux bactériens constituent une autre forme de résistance aux antibiotiques, par exportation active des drogues dans le milieu extracellulaire. Chez les bactéries à Gram positif, les systèmes d'efflux sont constitués par des pompes d'efflux (transporteurs membranaires), alors que chez les bactéries à Gram négatif, les systèmes d'efflux sont des complexes protéiques tripartites (pompe d'efflux, protéine périplasmique de jonction et porine). Les pompes d'efflux peuvent concerner une seule classe d'antibiotiques « drogue-spécifiques » (Markham et Neyfakh, 2001). Cependant, la plupart de ces transporteurs peuvent prendre en charge des composés de structures très différentes et contribuer ainsi, de manière significative, à la multi-résistance des bactéries vis-à-vis des antibiotiques (Poole, 2004).

#### III.4.5. Les polyphénols de plantes steppiques dans les stratégies de lutte contre la résistance bactérienne

L'émergence du phénomène de résistance contre les principales classes d'antibiotiques, a conduit à l'avènement de l'ère post-antibiotique. La mise en place de stratégies de recherche de nouvelles molécules est devenue une nécessité. Étant donné la grande diversité des mécanismes de résistance adoptés par les bactéries, les champs d'investigation sont sans doute larges. Toutefois, les stratégies peuvent se baser sur l'identification d'agents antibactériens, capables d'agir par de nouveaux mécanismes d'action, ou encore sur l'identification de nouvelles cibles bactériennes, notamment en vue de développer des agents susceptibles d'inhiber les mécanismes de résistance, par exemple au niveau des systèmes d'efflux bactériens (Tan et Darren, 2000 ; Schmidt, 2004 ; Falconer et Brown, 2009).

Les plantes steppiques peuvent être introduites à ces programmes grâce à leur richesse en polyphénols. En effet, certains de ces composés peuvent agir suivant plusieurs mécanismes comme antibactériens, mais aussi comme des inhibiteurs des mécanismes de résistances aux antibiotiques. Les flavonoïdes interviennent aussi comme inhibiteurs des pompes à efflux. La baicaléine, une trihydroxy flavone isolée des feuilles d'une plante steppique *Thymus vulgaris* (Lamiacées), présente un intérêt particulier du fait de son aptitude à restaurer l'activité de plusieurs antibiotiques, dont la tétracycline, l'oxacilline, le cefmétazone et l'ampicilline, sur des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARMs) (Fujita *et al.*, 2005). Une autre étude réalisée par Hamadache (2011) montre que l'extrait d'*Ephedra altissima* (Ephédra) inhibe les céphalosporinases de *Acinetobacter baumannii*.

Récemment, l'utilisation du matériau naturel est devenue idéale pour le traitement des infections microbiennes en raison des effets toxiques ou nocifs possibles de nombreux agents antimicrobiens chimiques (Bereksi *et al.*, 2018). La figure (5) montre les mécanismes antimicrobiens des agents antimicrobiens chimiques contre les agents antimicrobiens à base de plantes (Najafloo *et al.*, 2020; Nithya *et al.*, 2020). L'application de matériaux à base de plantes serait une alternative idéale (Ait Abderrahim *et al.*, 2019) et pourrait également ouvrir une nouvelle chance de produire des médicaments antibactériens et antiviraux avec moins d'effets secondaires.



**Figure 5 :** Les mécanismes antibactériens, des agents antibactériens à base de plantes (A) contre les agents antibactériens chimiques (B) (Najafloo *et al.*, 2020; Nithya *et al.*, 2020).

## ***CHAPITRE II :***

### ***Composés phénoliques***

## Chapitre II : Composés phénoliques

### I. Généralités

Les polyphénols ou composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne végétal. Cette appellation générique désigne un vaste ensemble de substances aux structures variées qu'il est difficile de définir simplement (Bruneton, 1993). Selon leurs caractéristiques structurales, ils se répartissent en une dizaine de classes chimiques, qui présentent toutes un point commun : la présence dans leur structure d'au moins un cycle aromatique à 6 carbones, lui-même porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyles (OH) (Hennebelle *et al.*, 2004). Ces espèces sont des monomères, des polymères ou des complexes dont la masse moléculaire peut atteindre 9000 (Harbone, 1993).

Ils sont divisés en plusieurs catégories : anthocyanes, coumarines, lignanes, flavonoïdes, tannins, quinones, acides phénols, xanthones et autres phloroglucinols où les flavonoïdes représentent le groupe le plus commun et largement distribué (Figure 6). La grande diversité structurale des composés phénoliques rend difficile une présentation globale des méthodes qui permettent leur extraction et leur isolement, des processus mis en jeu au cours de leur biosynthèse, de leurs propriétés physico-chimiques et biologiques (Bruneton, 1993).

Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits et légumes, les boissons (vin rouge, thé, café, jus de fruits), les céréales, les graines oléagineuses et les légumes secs. Les fruits et légumes contribuent environ pour moitié à notre apport en polyphénols, les boissons telles que jus de fruits et surtout café, thé ou vin apportant le reste (Middleton *et al.*, 2000).

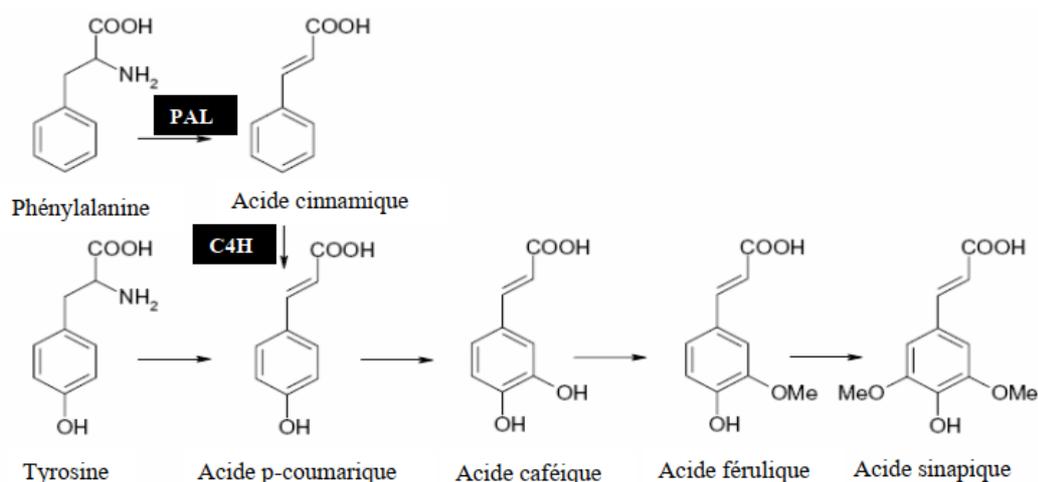
Les recherches des quinze à vingt dernières années ont démontré que les composés phénoliques ne sont nullement des produits inertes du métabolisme. Ils subissent dans les tissus végétaux d'importantes variations quantitatives et qualitatives et interviennent dans de processus vitaux les plus divers. Le mode de leur action et sa signification physiologique ne sont pas encore toujours claires. Un rôle important est attribué aux phénols dans la résistance des plantes aux maladies, comme c'est le cas de la résistance du cotonnier à la maladie de flétrissement, la verticilliose. Le phénomène d'accumulation des substances phénoliques dans les tissus végétaux infectés ou dans les zones proximales est également observé à la suite de

blessures causées par des facteurs mécaniques (Brzowska *et al.*, 1973) et dans le cas de carence en certains éléments minéraux comme l'azote et le soufre (Loche, 1966).

Des travaux plus anciens (Nitsch et Nitsch, 1961; Alibert *et al.*, 1977) ont montré que les phénols seraient associés à de nombreux processus physiologiques : croissance cellulaire, différenciation organogène, dormance des bourgeons, floraison, tubérisation. Les polyphénols sont aussi connus pour leurs effets protecteurs contre le rayonnement UV, l'effet attracteur sur les insectes et les oiseaux pollinisateurs et pour ces propriétés antifongique et antibactérienne (Heimeur *et al.*, 2004). Ils interviennent dans la qualité alimentaire des fruits en déterminant la saveur, nous citons : les flavanones sont responsables de l'amertume des *Cistus* et peuvent donner naissance par transformation chimique à des dihydrochalcones à saveur sucrée (Dubois *et al.*, 1977), les anthocyanes, composés de couleur rouge à violet, participent à la coloration des fruits mûrs et les tannins sont à l'origine de la sensation d'astringence des fruits non mûrs (Bruneton, 1993).

## II. Biosynthèse

L'origine biosynthétique des composés phénoliques des végétaux est proche, tous dérivant de la l'acide shikimique (Figure 6). Cette voie shikimate conduit à la formation des oses aux acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine) puis par désamination de ces derniers, aux acides cinnamiques et à leurs très nombreux dérivés : acide benzoïques, acétophénones, lignanes et lignines, coumarines (Bruneton, 1993).



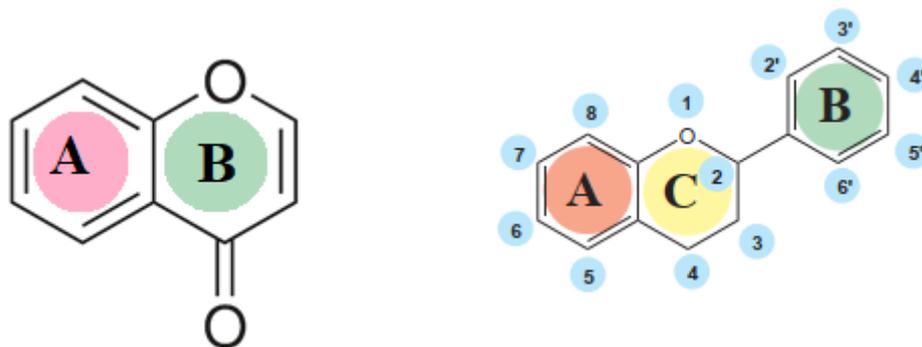
**Figure 6** : Biosynthèse des composés phénoliques le plus largement distribués par la voie de shikimate (Crozier *et al.*, 2006). PAL : phénylalanine ammonia-lyase ; C4H : cinnamate 4-hydroxylase.

### III. Classes des composés phénoliques

Les polyphénols forment un très vaste ensemble de substances chimiques, ils peuvent être classifiés selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbones. Ces molécules sont généralement trouvés conjuguées aux sucres et les acides organiques (Bruneton, 1993).

#### III.1. Flavonoïdes

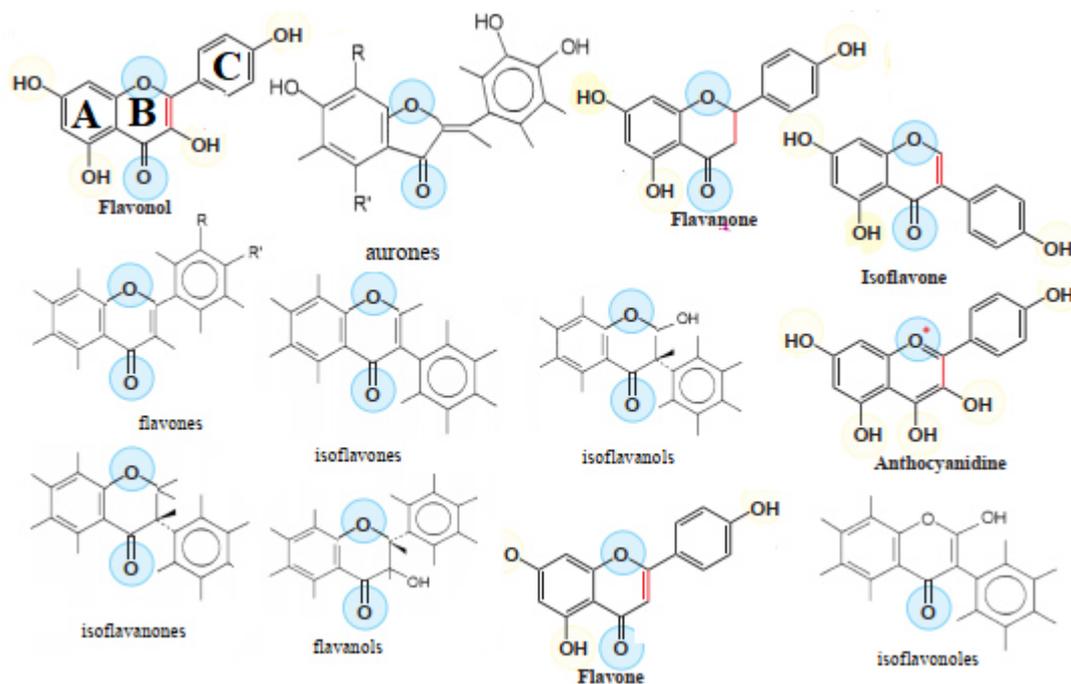
C'est le groupe le plus représentatif des composés phénoliques. Ces molécules ont des structures chimiques variées et des caractéristiques propres. Elles sont omniprésentes dans les fruits, les légumes, les graines, les boissons tels le thé et le vin rouge et d'autres parties de la plante (Tsimogiannins et Oreopoulou, 2006). Elles sont considérées comme des pigments quasi universels des végétaux qui peuvent participer dans les processus photosynthétiques (Mukohata *et al.*, 1978), dans la régulation de gène et dans le métabolisme de croissance (Havsteen, 2002). Actuellement, environ de 4000 composés flavoniques sont connus (Edenharder et Grünhage, 2003) et ont tous le même squelette de base à quinze atomes de carbones qui sont arrangés à une configuration C6-C3-C6 de type phényl-2-benzopyrane ce qui est synonyme avec la structure 2-phényl chromane (Yao *et al.*, 2004) (Figures 7 et 8).



**Figure 7** : Structure du 2-phényl chromane; **Figure 8** : Structure générale des flavonoïdes  
(Yao *et al.*, 2004)

La nature chimique des flavonoïdes dépend de leur classe structurale, de degré d'hydroxylation et de méthylation, de degré de polymérisation, des substitutions et des conjugaisons sur le cycle C c'est-à-dire la présence : de double liaison C2-C3, du groupe 3-O et la fonction 4-oxo (Yao *et al.*, 2004; Tsimogiannins et Oreopoulou, 2006). En basant sur leur squelette, les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes classes : anthocyanidines ; flavonoles ; isoflavonoles ; flavones ; isoflavones ; flavanes ; isoflavanes ; flavanols

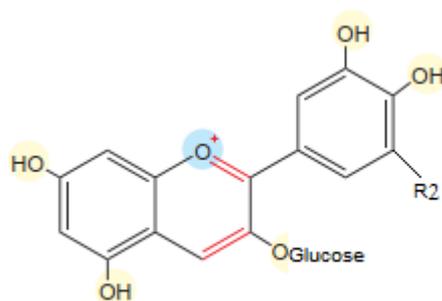
;isoflavanols ; flavanones ; isoflavanones ; aurones (Havsteen, 2002; Edenharder et Grünhage, 2003) (Figure 9).



**Figure 9** : Structures des squelettes de base des flavonoïdes (Havsteen, 2002).

### III.2. Anthocyanosides

Ce sont des pigments vacuolaires rouges, roses, mauves, pourpres, bleus ou violets de la plupart des fleurs et des fruits (Bruneton, 1993). Ils sont caractérisés par l'engagement de l'hydroxyle en position 3 dans une liaison hétérosidique (les anthocyanosides). Leurs génines (les anthocyanidols) sont des dérivés du cation 2-phényl-benzopyrylium plus communément appelé cation flavylum. Ces pigments représentent des signaux visuels qui attirent les animaux pollinisateurs (insectes, oiseaux) (Brouillard *et al.*, 1997; Bahorum, 1997) (Figure 10).



**Figure 10** : Structure des anthocyanosides (Bruneton, 1993).

### III.3. Tannins

Cette classe désigne le nom général descriptif du groupe des substances phénoliques polymériques, ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 qui présente, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines (Haslam, 1996; Cowan, 1999). Les tannins sont caractérisés par une saveur astringente et sont trouvés dans toutes les parties de la plante : l'écorce, le bois, les feuilles, les fruits et les racines (Scalbert, 1991). On distingue deux groupes de tannins différents par leur structure et par leur origine biogénétique :

#### III.3.1. Tannins hydrolysables

Se sont des oligo ou des polyesters d'un sucre et d'un nombre variable d'acide phénol. Le sucre est très généralement le D-glucose et l'acide phénol est soit l'acide gallique dans le cas des gallotannins soit l'acide ellagique dans le cas des tannins classiquement dénommés ellagitannins (Figure 11) (Bruneton, 1993; Cowan, 1999).

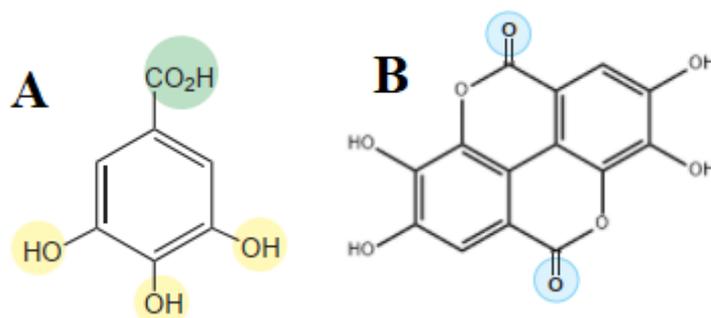


Figure 11 : Structure chimique des acides gallique (A) et (B) (Bruneton, 1993).

#### III.3.2. Tannins condensés ou tannins catechiques ou proanthocyanidols

Qui se différencient fondamentalement des tannins hydrolysables car ils ne possèdent pas de sucre dans leur molécule et leur structure est voisine de celle des flavonoïdes. Il s'agit des polymères flavaniques constitués d'unités de flavan-3-ols liées entre elles par des liaisons carbone-carbone. Les proanthocyanidols ont été isolés ou identifiés dans tous les groupes végétaux, Gymnospermes et Fougères (Bruneton, 1999).

### III.4. Phénols simples et les 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. En phytochimie, l'emploi de cette dénomination est réservé aux seuls dérivés des acides benzoïque et cinnamique.

### **III.4.1. Acide phénols dérivés de l'acide benzoïque**

Les acides phénols en C6-C1, dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque, sont très communs, aussi bien sous forme libre que combinés à l'état d'ester ou d'hétéroside. L'acide gallique et son dimère (l'acide hexahydroxydiphénique) sont les éléments constitutifs des tannins hydrolysables. D'autres aldéhydes correspondants à ces acides, comme la vanilline, est très utilisé dans le secteur pharmaceutique (Bruneton, 1993).

### **III.4.2. Acide phénols dérivés de l'acide cinnamique**

La plupart des acides phénols en C6-C3 (acides *p*-coumarique, caféique, férulique, sinapique) ont une distribution très large ; les autres (acides *o*-coumarique, *o*-férulique) sont peu fréquents (Bruneton, 1993). Les acides cinnamique et caféique sont des représentants communs du groupe de dérivés phénylpropaniques qui diffère par son degré d'hydroxylation et de méthylation (Cowan, 1999).

### **III.4.3. Phénols simples**

Tels que le catéchol, guaiacol, phloroglucinol... sont plutôt rares dans la nature à l'exception de l'hydroquinone qui existe dans plusieurs familles (Ericaceae, Rosaceae...). Les deux phénols hydroxylés, le catéchol avec deux groupes OH et le pyrogallol avec trois, ont été montré pour sa toxicité vis-à-vis des microorganismes (Cowan, 1999).

### **III.5. Coumarines**

Les coumarines qui sont aussi les dérivés de C6-C3, appartiennent au groupe des composés connus par des benzo- $\alpha$ -pyrone (O'Kennedy et Thornes, 1997) et toutes sont substituées en 7 par un hydroxyle. Elles se trouvent dans la nature soit à l'état libre ou bien combiné avec des sucres. Elles sont responsables de l'odeur caractéristique du foin (Cowan, 1999).

### **III.6. Quinones**

Ce sont des composés oxygénés qui correspondent à l'oxydation de dérivés aromatiques avec deux substitutions cétoniques. Elles sont caractérisés par un motif 1,4-dicéto cyclohexa-2,5-diéniq (para-quinones) ou, éventuellement, par un motif 1,2-dicéto cyclohexa-3,5-diéniq (ortho-quinones) (Bruneton, 1993). Elles sont ubiquitaire dans la nature, principalement dans le règne végétal et sont fortement réactifs (Cowan, 1999).

## IV. Extraction

Il existe plusieurs méthodes d'extraction des composés phénoliques comme l'extraction conventionnelle par solvant, l'extraction par eau chaude (Xu *et al.*, 2008), l'extraction assistée par enzymes (Li *et al.*, 2006). La méthode d'extraction conventionnelle par solvant peut causer la dégradation des composés phénoliques à cause des températures élevées et de la durée d'extraction. De nouvelles techniques combinant l'extraction conventionnelle avec d'autres facteurs accélérant l'extraction (extraction par micro-ondes, extraction par ultrasons, extraction sous haute pression hydrostatique, extraction par fluide supercritique ou par eau sous critique) (Chemat *et al.*, 2009; Rawson *et al.*, 2011).

### IV.1. Extraction conventionnelle

Parmi les méthodes conventionnelles, on trouve la macération, l'infusion, la digestion, la décoction, la percolation et Extraction à chaud en continu (Soxhlet).

#### IV.1.1. Macération

Connue comme une méthode traditionnelle, a été couramment employée (Spigno et De-Faveri, 2007). Cette procédure, malgré les temps longs d'extraction et l'utilisation d'une quantité considérable de solvants, est relativement peu coûteuse. En plus, se déroule à température ambiante ce qui est très positif pour conserver l'intégrité des molécules polyphénoliques qui sont sensibles aux changements de température.

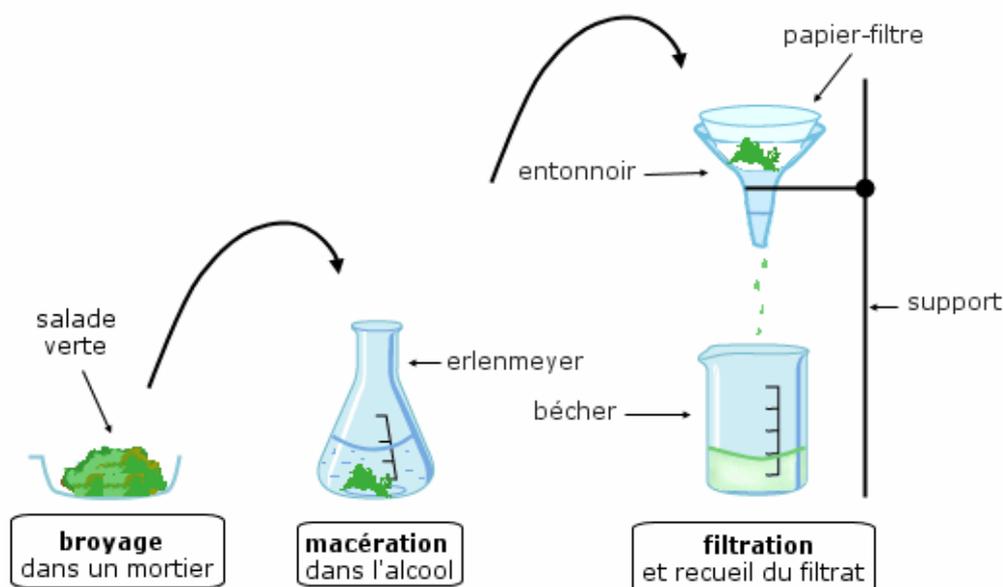


Figure 12: Etapes de la macération (Spigno et De-Faveri, 2007).

### IV.1.2. Soxhlet

Est une méthode simple et convenable qui consiste à placer le matériel végétal dans une cartouche placée dans un extracteur contenant le solvant. Lorsque le liquide est amené à l'ébullition, les vapeurs du solvant passent par le tube de distillation et rentrent dans le réfrigérant pour être liquéfiées. Ensuite, le condensat retombe dans le corps de l'extracteur sur la cartouche, faisant ainsi macérer le solide dans le solvant. Lorsque le solvant condensé atteint le sommet du tube-siphon, il retourne dans le ballon de distillation, transportant les substances extraites. Le solvant continue alors de s'évaporer, tandis que les substances extraites restent dans le ballon. L'opération est répétée jusqu'à ce que l'extraction soit complète (Penchev, 2010).

### IV.1.3. Infusion

Une infusion se fait essentiellement avec les fleurs et feuilles des plantes, en versant de l'eau bouillante sur la plante et en laissant infuser entre 10 et 20 minutes (Nogaret, 2003).

### IV.1.4. Décoction

Cette méthode s'applique essentiellement aux parties souterraines de plante et écorces, qui libèrent difficilement leurs principes actifs lors d'une infusion. Elle consiste à extraire les propriétés des plantes en les laissant infuser dans l'eau qu'on porte à ébullition, laisser refroidir et filtrer (Nogaret, 2003).

### IV.1.5. Digestion

C'est une forme de macération dans lequel la chaleur douce est utilisée pendant le processus d'extraction. Il est utilisé lorsque modérément la température élevée n'est pas répréhensible. L'efficacité solvant du dissolvant est ainsi augmentée (Sukhdev *et al.*, 2008).

## IV.2. Extraction assistée par micro-ondes (EAM)

L'extraction assistée par micro-ondes est un processus par lequel l'énergie micro-onde accélère l'extraction. Ce traitement accélère la rupture des cellules en provoquant une augmentation rapide de la température et de la pression interne dans les parois des cellules végétales (Inoue *et al.*, 2010; Jawad et Langrish, 2012).

Au cours du traitement par micro-ondes, le chauffage provoque la rupture des liaisons hydrogène faibles par la rotation dipolaire des molécules. Une quantité considérable de

pression s'accumule à l'intérieur du biomatériau, qui modifie les propriétés physiques des tissus biologiques et améliore la porosité de la matrice biologique. Ceci permet une meilleure pénétration du solvant d'extraction à travers la matrice (Kratchanova *et al.*, 2004 ; Yeoh *et al.*, 2008) et facilite l'extraction des composés entre autres les composés phénoliques (Mandal *et al.*, 2007). Les principaux paramètres de l'extraction assistée par micro-ondes sont : le type de solvant, la puissance micro-ondes et le temps d'extraction (Kratchanova *et al.*, 2004) .

#### IV.3. Extraction assistée par ultrasons (EAU)

L'extraction assistée par ultrasons est une technologie émergente utilisée pour l'extraction des composés phénoliques. Ces composés sont souvent extraits par la méthode conventionnelle qui dure de nombreuses heures. L'utilisation des ultrasons permet d'effectuer des extractions en quelques minutes avec une reproductibilité élevée, ce qui simplifie l'opération et donne une plus grande pureté au produit final (Chemat *et al.*, 2011). Les ultrasons interagissent avec le matériel végétal et modifient ses propriétés physiques et chimiques. Un effet de cavitation est créé, ce qui facilite la libération des composés extractibles et améliore le transfert de matière en perturbant les parois cellulaires des plantes (Chemat *et al.*, 2011).

Le choix approprié du solvant et de la température permet une meilleure extractibilité des composés phénoliques. De plus, l'optimisation des paramètres d'extraction assistée par ultrasons tels que la fréquence, la puissance des ultrasons, le temps d'extraction ainsi que la distribution d'ondes ultrasonores permet aussi d'augmenter le rendement d'extraction (Wang *et Weller*, 2006).

#### V. Applications et propriétés biologiques des polyphénols

Les recherches récentes sur les composés phénoliques en générale et les flavonoïdes en particulier sont très poussées en raison de leurs divers propriétés physiologiques comme les activités antiallergique, anti-atherogénique, anti-inflammatoire, hépatoprotective, antimicrobienne, antivirale, antibactérienne, anticarcinogénique, anti-thrombotique, cardioprotective et vasodilatatoire (Middleton *et al.*, 2000; Ksouri *et al.*, 2007). Ces actions sont attribuées à leur effet antioxydant qui est due à leurs propriétés redox en jouant un rôle important dans la destruction oxydative par la neutralisation des radicaux libres, piégeage de l'oxygène, ou décomposition des peroxydes (Nijveldt *et al.*, 2001).

Les effets bénéfiques des **polyphénols** intéressent particulièrement deux domaines : la phytothérapie et l'hygiène alimentaire (Leong et Shui, 2002). D'après les études multiples attestant de l'impact positif de la consommation de polyphénols sur la santé et la prévention des maladies, les industriels commercialisent maintenant des aliments enrichis en polyphénols ou des suppléments alimentaires. De plus, leur activité antioxydante assure une meilleure conservation des denrées alimentaires en empêchant la peroxydation lipidique. Dans l'industrie cosmétique, les composés phénoliques trouvent leur application pratique en luttant contre la production des radicaux libres néfastes dans la santé et la beauté de la peau. En phytothérapie, même si certaines indications sont communes à plusieurs classes (les propriétés vasculoprotectrices, sont par exemple aussi bien attribuées aux flavonoïdes qu'aux anthocyanes, tanins et autres coumarines), chaque classe chimique semble être utilisée pour des bénéfices spécifiques (Hennebelle *et al.*, 2004).

En ce qui concerne les **flavonoïdes**, ces composés peuvent empêcher les dommages oxydatifs par différents mécanismes d'actions : soit par capture des radicaux hydroxyles, superoxydes, alkoxydes et peroxydes (Hodek *et al.*, 2002); soit par chélation des métaux (le fer et le cuivre) qui sont d'importance majeure dans l'initiation des réactions radicalaires ; soit l'inhibition des enzymes responsables de la génération des radicaux libres (Van Acker *et al.*, 1996; Benavente-Garcia *et al.*, 1997). Ils jouent un rôle très important dans le traitement du diabète (inhibant l'aldose réductase), de la goutte (inhibant la xanthine oxydase), des inflammations (inhibant la lipoxigénase, la phospholipase et la cyclooxygénase), des hépatites, des tumeurs, de l'hypertension (quercétine), des thromboses (flavonols), des allergies et des affections bactériennes et virales (anti-HIV) (Anderson *et al.*, 1996; Cowan, 1999; Yao *et al.*, 2004). Mais, on attribue également aux flavonoïdes des propriétés neurosédatives, antispasmodiques, diurétiques, anti-œstrogènes (isoflavones), contre la sénescence cérébrale et ses conséquences telle l'altération de la mémoire et la confusion. D'autre part, les citroflavonoïdes (flavonoïdes provenant de divers *Citrus*) et la fragilité capillaire (insuffisance veino-lymphatique, crise hémorroïdaire) (Hennebelle *et al.*, 2004).

Les **anthocyanes** sont également utilisés dans les troubles de la fragilité capillaire (vigne rouge, *Vitis vinifera L.*), mais aussi comme diurétiques, voire même antiseptiques urinaires. Leur plus grande spécificité reste cependant leur propriété d'améliorer la vision nocturne en facilitant la régénération du pourpre rétinien (myrtille, *Vaccinium myrtillus L.*; cassis, *Ribes nigrum L.*) (Hennebelle *et al.*, 2004). Présente comme des couleurs brillantes dans

les fruits et les légumes, les anthocyanidines ont montré leur effet inhibiteur de la croissance des lignées cellulaires humaines (Zhang *et al.*, 2005).

Les **tanins** sont considérés comme des anti-nutriments grâce aux divers effets nuisibles à savoir la digestion réduite des aliments, la faible biodisponibilité des micronutriments et les dommages du foie (Chung *et al.*, 1998). Ils sont dotés d'un certain pouvoir astringent, par le quel on explique leurs propriétés vasculoprotectrices, cicatrisantes et anti-diarrhéiques (*chêne, Quercus spp.*). Les proanthocyanidines dimères de l'aubépine (*Crataegus spp.*) seraient de bons sédatifs cardiaques (Hennebelle *et al.*, 2004). Concernant le pouvoir antioxydant des tannins, cette propriété est très remarquable due à leurs noyaux phénols et la présence des groupes di- ou trihydroxyles sur le cycle B et les groupes méta 5, 7 dihydroxylessur le cycle A. Les tannins catéchiques du thé vert : gallate d'épicatéchine, gallate d'épigallocatechine et l'épicatéchine sont des puissants extracteurs des radicaux libres (Rahman *et al.*, 2006), ils inhibent les ions  $Cu^{2+}$  qui catalysent l'oxydation des lipoprotéines dans les macrophages *in vitro* (Yoshida *et al.*, 1999).

Les **coumarines** sont utilisées pour leurs propriétés vasculoprotectrices, neurosédatives, diurétiques, stomachiques et carminatives (Hennebelle *et al.*, 2004). Ils ont la capacité de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes, et peroxydes. Ils préviennent également la peroxydation des lipides membranaires (Anderson *et al.*, 1996).

Les **acides phénols et ces dérivés** sont considérés comme responsables de l'activité cholérétique de l'artichaut et les propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires des dérivés salicylés (Hennebelle *et al.*, 2004). Les composés possédant les activités antioxydantes et antiradicalaires sont l'acide caféique, l'acide gallique et l'acide chlorogénique (Bossokpi, 2002). Pour l'acide caféique, il se montre très efficace contre les virus, bactéries et champignons (Cowan, 1999). Alors, l'acide gallique a pour pouvoir de réduire la viabilité des cellules cancéreuse du poumon chez les souris *in vitro* et que la combinaison de cet acide avec les médicaments anticancéreux tels la cisplatine peut être un traitement efficace pour ce type de cancer (Kawada *et al.*, 2001; Rangkadilok *et al.*, 2007). Il peut aussi prévenir les dommages oxydatifs d'ADN cellulaire à une faible concentration et exerce une forte activité antiproliférative tels que la quercétine sur les cellules humaines cancéreuses du colon et les cellules épithéliales du foie chez les rats normaux (Lee *et al.*, 2005).

## *CHAPITRE III :*

*Activité antibactérienne  
des composés phénoliques  
de quelques plantes  
médicinales steppiques*

## **Chapitre III : Activité antibactérienne des composés phénoliques de quelques plantes médicinales steppiques**

### **I. Généralités**

Les cellules végétales résistent aux infections par la synthèse des composés phénoliques, on pense même que la première étape de défense est l'accumulation rapide de ces derniers dans le site de l'infection d'où leur intérêt en infectiologie (Fleuriet et Macheix, 1977; Rees et Harborne, 1985). L'évolution continue du phénomène de l'antibiorésistance a fait que plusieurs recherches scientifiques s'orientent vers le développement de nouvelles classes de molécules antibactériennes (Thomson *et al.*, 2004). Différentes études ont montré que les extraits des plantes possèdent des sites d'action différents de ceux des antibiotiques ce qui suggère qu'ils auront un effet inhibiteur sur les souches bactériennes résistantes (Kilani *et al.*, 2008).

Les composés phénoliques sont de forts agents antimicrobiens, ils agissent à des concentrations de l'ordre de microgrammes par millilitre. L'action des composés phénoliques sur les souches bactériennes peut être bactériostatique ou bactéricide. Ces composés peuvent agir directement sur les microorganismes en attaquant des cibles privilégiées, comme ils peuvent inhiber leurs systèmes de résistance aux antibiotiques restaurant ainsi l'activité de ces derniers (Van-Vuuren, 2008; Hemaiswarya *et al.*, 2008).

### **II. Mode d'action antibactérienne des composés phénoliques**

Les mécanismes antibactériens des composés phénoliques sont encore loin d'être entièrement compris. Il existe une disparité entre les différentes classes de composés : les phénols simples ont des mécanismes d'action relativement bien connus, au contraire des acides phénoliques et des flavonoïdes. La complexité des modes d'action de certaines molécules vient du fait qu'elles peuvent avoir plusieurs cibles cellulaires et que celles-ci ne sont pas indépendantes ainsi, l'atteinte d'une cible peut avoir des conséquences sur d'autres fonctions physiologiques (Burt, 2004; Cushnie et Lamb, 2005).

#### **II.1. Intercalation dans la membrane bactérienne**

La première cible cellulaire des composés phénoliques est la double couche de phospholipides de la membrane bactérienne, dans laquelle certains ont la capacité de pénétrer. Lorsqu'une molécule telle que le carvacrol, **s'intercale dans la membrane**, l'espace entre les

chaînes d'acides gras des phospholipides s'agrandit, ce qui induit une diminution des interactions de van der Waals entre elles. La membrane est alors perméabilisée, fluidifiée et son rôle structurel est perturbé. La perméabilisation de la membrane peut entraîner des fuites d'ions tels que le potassium (Ultee *et al.*, 2002) ou les phosphates, d'ATP (Helander *et al.*, 1998), de macromolécules comme le ribose, le glutamate de sodium (Juven *et al.*, 1994), les nucléotides ou les protéines (Raccach, 1984). Plus généralement, cette perméabilisation de la membrane peut conduire à la dissipation des gradients ioniques, dont celui de pH ce qui ferait chuter la force motrice essentielle à la synthèse de l'ATP (Ultee *et al.*, 2002).

En général, la dissipation des gradients ioniques entraîne une inhibition des processus essentiels et éventuellement la mort des cellules bactériennes (Ultee *et al.*, 2002). Une fuite du contenu cytoplasmique a également été démontré suite à l'action de nombreuses familles de composés phénoliques, les phénols simples (Burt, 2004), les flavan-3-ols (épigallocatechine gallate, épicatechine) (Ikigai *et al.*, 1993), et les acides phénoliques (Borges *et al.*, 2013). Par exemple, il a été montré que l'acide gallique et l'acide férulique avaient des effets irréversibles sur les propriétés de la membrane, induisant notamment une rupture locale ou la formation de pores dans les membranes cellulaires avec une fuite de constituants intracellulaires (Borges *et al.*, 2013).

Lors de leur intercalation dans la membrane, les composés phénoliques peuvent aussi perturber le rôle des **protéines membranaires** en interagissant avec elles, notamment les enzymes telles que l'ATPase, ce qui perturberait le métabolisme énergétique. La présence de ces composés dans la membrane pourrait également modifier les interactions lipides-protéines (Burt, 2004).

Il est acquis depuis longtemps que l'**hydrophobicité** (ou lipophilie) d'un composé est un des paramètres explicatifs de son activité antimicrobienne (Hansch et Fujita, 1964). Le caractère lipophile d'un composé est classiquement décrit par le logarithme de son coefficient de partage (P) dans un mélange composé d'octanol et d'eau ( $\log P_{\text{oct/w}}$ ). Plus la concentration retrouvée dans la phase d'octanol est élevée, plus le coefficient de partage du composé est grand. Un composé ayant un degré d'hydrophobicité élevé pourrait plus facilement entrer en interaction avec les phospholipides hydrophobes de la membrane bactérienne et aurait ainsi une plus grande activité antimicrobienne (Hansch et Fujita, 1964; Ramos-Nino *et al.*, 1996; Weber et de Bont, 1996).

Cependant, l'intercalation d'un composé dans une membrane bactérienne est différente de la distribution d'un composé dans un mélange octanol/eau : c'est pourquoi certains auteurs ont déterminé d'autres coefficients de partage : par exemple, entre une membrane (liposomes) et un tampon ( $\log P_{m/t}$ ) (Ultee *et al.*, 2002). Dans cette dernière étude, le  $P_{m/t}$  du carvacrol est inférieur à son  $P_{oct/w}$  car les liposomes sont plus hydrophiles que l'octanol. Selon la littérature, certaines valeurs spécifiques d'hydrophobicité permettraient une activité antimicrobienne optimale : un composé avec un  $\log P_{oct/w}$  supérieur à 3 pourrait pénétrer profondément dans les membranes (Weber et de Bont, 1996) alors qu'un  $\log P$  supérieur à 4 (en fonction du composé et de l'organisme testé) n'entraînera pas toujours une augmentation de l'efficacité antimicrobienne (Vermuë *et al.*, 1993).

## II.2. Pénétration des composés phénoliques jusqu'au cytoplasme

Certains composés phénoliques, en fonction de leurs propriétés physico-chimiques, peuvent traverser la membrane bactérienne et atteindre le cytoplasme. Une fois dans le cytoplasme, plusieurs phénomènes peuvent se produire (Ultee *et al.*, 2002).

### II.2.1. Acidification du cytoplasme

Les acides phénoliques pourraient agir comme des acides faibles. Lorsque leur forme indissociée traverse la membrane et atteint le cytoplasme bactérien, elle se dissocie en libérant un proton. Cette acidification du cytoplasme entraîne une altération des fonctions enzymatiques et/ou des molécules structurales ainsi qu'une perte d'énergie nécessaire à l'efflux des protons (Lambert et Stratford, 1999; Naïtali et Dubois-Brissonnet, 2017). L'efficacité des acides faibles est d'autant plus grande que la proportion d'acide non dissociée est grande et celle-ci dépend du pH du milieu et du pKa de l'acide. Un pH bas et un pKa élevé sont donc deux paramètres importants à considérer pour avoir une efficacité optimale (Naïtali et Dubois-Brissonnet, 2017).

De nombreux auteurs font l'hypothèse que les acides phénoliques pourraient agir grâce à ces deux mécanismes combinés : effet sur l'intégrité de la membrane bactérienne et acidification du cytoplasme (Ramos-Nino *et al.*, 1996; Sánchez-Maldonado *et al.*, 2011). Un modèle a été construit pour prédire le comportement antibactérien des acides phénoliques en fonction du paramètre de lipophilie ( $\log K$ ) et de l'effet de l'ionisation (pKa) de l'acide phénolique. Ce modèle confirme que l'efficacité antimicrobienne est d'autant plus élevée que

le logK est élevé, mais également que le pKa est élevé car la proportion d'acide non dissocié serait plus grande (Ramos-Nino *et al.*, 1996).

Dans l'étude de Campos *et al.* (2009), l'ajout d'un acide organique simple (acide lactique) est comparé avec l'addition d'acide férulique et d'acide gallique sur les bactéries lactiques du vin. L'acide organique ne provoque pas de sortie accrue de potassium des cellules bactériennes alors que cet efflux est observé en présence d'acides phénoliques. Les auteurs concluent donc que l'efflux n'était pas dû à l'acidification du cytoplasme mais bien à un effet complémentaire de déstructuration membranaire.

Les formes non dissociées des acides seraient plus susceptibles d'interagir avec la membrane bactérienne que les formes dissociées car celles-ci sont chargées négativement. Même s'il a déjà été montré que certains acides, comme l'acide sorbique, pouvaient avoir une activité antibactérienne *via* leur forme dissociée (Eklund, 1983; Naïtali et Dubois-Brissonnet, 2017).

L'acidification du cytoplasme est une hypothèse qui a été également émise pour les phénols simples et notamment pour le carvacrol. Les phénols non dissociés traverseraient la membrane bactérienne et libèreraient un proton du groupe hydroxyle à l'intérieur du cytoplasme. Le phénol recouvrerait sa forme non dissociée en s'associant avec un ion potassium (ou un autre cation) du cytoplasme. La molécule résultante serait transportée à travers la membrane vers l'environnement externe, où le cation serait libéré pour être remplacé par un nouveau proton (Ultee *et al.*, 2002).

### II.2.2. Perturbation du métabolisme

Concernant les flavonoïdes, deux principaux mécanismes d'action antimicrobiens ont été rapportés en plus de la perturbation de l'intégrité membranaire, l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques et l'inhibition du métabolisme énergétique (Cushnie et Lamb, 2005; Cushnie et Lamb, 2011). Concernant l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques, les auteurs ont suggéré :

- ❖ que l'anneau B des flavonoïdes pourrait interagir avec l'empilement des bases d'acide nucléique (Mori *et al.*, 1987)
- ❖ que certains flavonoïdes comme la quercétine pourraient se lier à la sous-unité GyrB de l'ADN gyrase d'*E. coli*, une protéine essentielle à la réplication des chromosomes circulaires (Plaper *et al.*, 2003)

- ❖ que certains flavonoïdes pourraient inhiber des enzymes clés pour la synthèse de l'ADN telles que la topoisomérase et/ou de la dihydrofolate réductase (Bernard *et al.*, 1997).

L'inhibition de cette synthèse pourrait également être accompagnée d'une dégradation de l'ADN comme montré chez *B. Subtilis* et *E. coli* à cause de l'auto-oxydation du composé phénolique générant des espèces radicalaires toxiques pour les bactéries (Brudzynski *et al.*, 2012).

L'inhibition du métabolisme énergétique serait causée par une inhibition de l'enzyme NADH-cytochrome C réductase (Haraguchi *et al.*, 1995) et à une inhibition de l'ATP synthétase (Chinnam *et al.*, 2010). Enfin, conséquence de la dissociation de l'acide, l'augmentation de la concentration en formes dissociées de l'acide organique faible dans le cytoplasme peut provoquer l'augmentation de l'osmolarité et des perturbations métaboliques, ce qui augmente l'activité antimicrobienne (Rajkovic *et al.*, 2010).

### **II.3. Autres effets indirects des composés phénoliques**

#### **II.3.1. Chélation des métaux**

Les métaux comme le zinc et le cuivre sont des micronutriments essentiels à la croissance des bactéries. Certains composés phénoliques ont des propriétés chélatrices de métaux bien connues (structures *ortho*-diphénoliques), ce qui pourrait être un des mécanismes antimicrobiens indirects des composés phénoliques (Daglia, 2012).

#### **II.3.2. Atténuation de la virulence bactérienne**

Il a été rapporté que certains flavonoïdes seraient capables d'atténuer la virulence de certaines bactéries pathogènes *via* l'inhibition de récepteurs impliqués dans les signaux de quorum-sensing, d'enzymes telles que la sortase, l'uréase, *via* la neutralisation de toxines bactériennes, ou encore *via* l'inhibition de la sécrétion de facteurs de virulence (Cushnie et Lamb, 2011).

### **III. Méthodes de détermination du pouvoir antibactérien des composés phénoliques**

#### **III.1. Méthodes de diffusion**

##### **III.1.1. Méthode de diffusion sur disque de gélose**

Le test de diffusion sur disque de gélose développé en 1940 (Heatley, 1944), est la méthode officielle utilisée dans de nombreux laboratoires de microbiologie clinique pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens de routine. Bien que toutes les bactéries exigeantes ne puissent pas être testées avec précision par cette méthode (Balouiri, 2012).

##### **III.1.2. Méthode du gradient antimicrobien (Etest)**

La méthode du gradient antimicrobien combine le principe des méthodes de dilution avec celui des méthodes de diffusion afin de déterminer la valeur de la CMI. Elle repose sur la possibilité de créer un gradient de concentration de l'agent antimicrobien testé dans le milieu gélosé (Balouiri *et al.*, 2016).

##### **III.1.3. Autres méthodes de diffusion**

Il y a d'autres méthodes comme : Méthode de diffusion en puits d'agar, Méthode de diffusion en tampon d'agar, Méthode des stries croisées et Méthode de nourriture empoisonnée (Balouiri *et al.*, 2016).

#### **III.2. Chromatographie sur couche mince (CCM) – bioautographie**

En 1946, Goodall et Levi ont combiné la méthode de chromatographie sur papier (PC) avec la bioautographie de contact pour détecter différentes pénicillines pour leur détermination. Par la suite, Fischer et Lautner (1961) ont introduit la CCM dans le même domaine. Cette technique combine la CCM avec des méthodes de détection biologiques et chimiques. Plusieurs travaux ont été réalisés sur le criblage d'extraits organiques, principalement d'extraits de plantes, pour l'activité antibactérienne et antifongique par CCM-bioautographie (Horváth *et al.*, 2010). Comme indiqué ci-dessous, trois techniques bioautographiques, c'est-à-dire la diffusion sur gélose, la bioautographie directe et le test de superposition d'agar, ont été décrites pour l'étude des composés antimicrobiens par cette approche.

### III.2.1. Diffusion sur gélose

Également connue sous le nom de méthode de contact sur gélose, c'est la technique la moins utilisée. Il s'agit du transfert par diffusion de l'agent antimicrobien du chromatogramme (PC ou CCM) vers une plaque de gélose préalablement ensemencée avec le microorganisme testé. Après quelques minutes ou heures pour permettre la diffusion, l'hématogramme est retiré et la plaque de gélose est incubée. Les zones d'inhibition de la croissance apparaissent aux endroits où les composés antimicrobiens entrent en contact avec la couche d'agar (Marston et Thin-layer, 2011).

### III.2.2. Direct bioautography

La bioautographie directe est la méthode la plus appliquée parmi ces trois méthodes. La plaque TLC développée est plongée dans ou pulvérisée avec une suspension microbienne. Ensuite, le bioautogramme est incubé à 25 °C pendant 48 h dans des conditions humides (Dewanjee *et al.*, 2015). Pour la visualisation de la croissance microbienne, les sels de tétrazolium sont fréquemment utilisés. Ces sels subissent une conversion en formazan intensément coloré correspondant par les déshydrogénases des cellules vivantes (Grzelak, 2011). Le violet de p-Iodonitrotétrazolium est le réactif de détection le plus approprié (Marston et Thin-layer, 2011).

### III.2.3. Bioessai sur gélose

Également connu sous le nom de bioautographie par immersion, il s'agit d'un hybride des deux méthodes précédentes. La plaque TLC est recouverte d'un milieu gélosé ensemencé fondu. Afin de permettre une bonne diffusion des composés testés dans le milieu gélosé, les plaques peuvent être placées à basse température pendant quelques heures avant l'incubation. Après incubation dans des conditions appropriées en fonction du micro-organisme d'essai, la coloration peut être effectuée avec un colorant au tétrazolium. Comme la bioautographie directe, cette méthode peut être appliquée à tous les micro-organismes (Balouiri *et al.*, 2015).

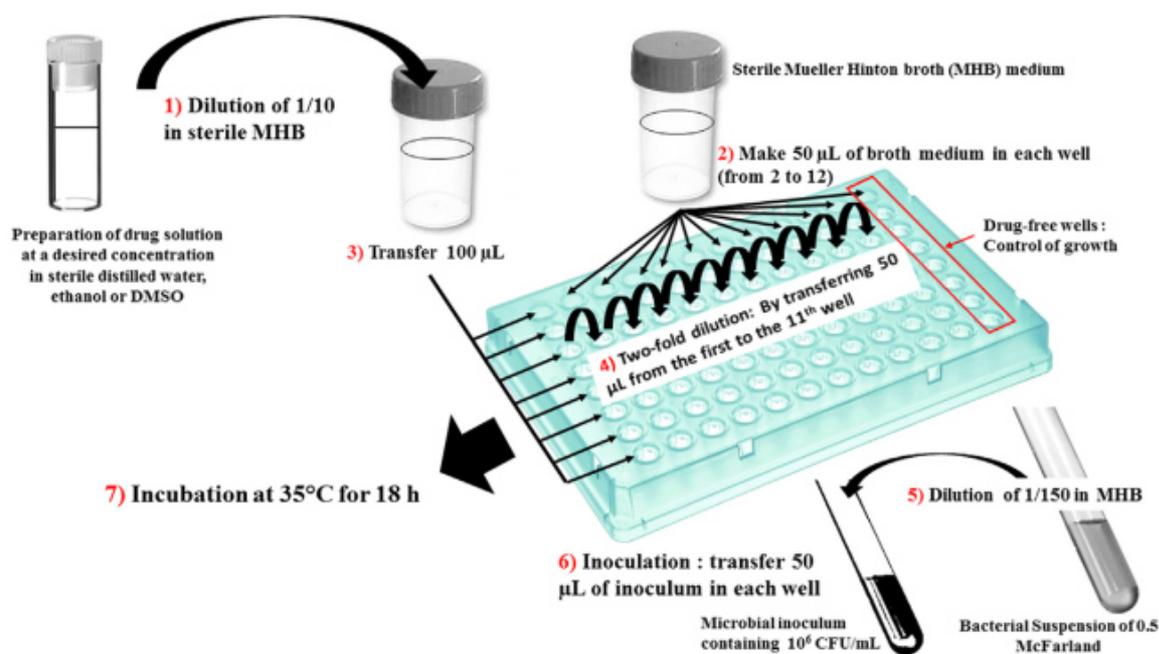
### III.3. Méthodes de dilution

Les méthodes de dilution sont les plus appropriées pour la détermination des valeurs de CMI, car elles offrent la possibilité d'estimer la concentration de l'agent antimicrobien testé dans la gélose (dilution gélose) ou le bouillon (macrodilution ou microdilution). La méthode de dilution en bouillon ou en gélose peut être utilisée pour mesurer quantitativement l'activité

antimicrobienne *in vitro* contre les bactéries et les champignons. La valeur de la CMI enregistrée est définie comme la concentration la plus faible de l'agent antimicrobien testé qui inhibe la croissance visible du micro-organisme testé, et elle est généralement exprimée en mg/ml ou mg/l (Pfaller, 2004).

### III.3.1. Méthode de dilution en bouillon

La micro- ou macro-dilution en bouillon est l'une des méthodes de test de sensibilité aux antimicrobiens les plus élémentaires. La procédure consiste à préparer des dilutions au double de l'agent antimicrobien (par exemple 1, 2, 4,8, 16 et 32 mg/ml) dans un milieu de croissance liquide distribué dans des tubes contenant un volume minimum de 2 ml (macrodilution) ou avec un volume en utilisant une plaque de microtitration à 96 puits (microdilution). Ensuite, chaque tube ou puits est ensemencé avec un inoculum microbien préparé dans le même milieu après dilution d'une suspension microbienne standardisée ajustée à l'échelle de 0,5 McFarland (Figure 13). Après avoir bien mélangé, les tubes ensemencés ou la plaque de microtitration à 96 puits sont incubés (principalement sans agitation) dans des conditions appropriées en fonction du micro-organisme testé. La méthodologie expérimentale pour effectuer avec précision la microdilution est schématisée dans la Figure 13 (Balouiri *et al.*, 2016).



**Figure 13 :** Microdilution de bouillon pour les tests antibactériens tel que recommandé par le protocole CLSI (Balouiri *et al.*, 2016).

### III.3.2. Méthode de dilution en gélose

La méthode de dilution en gélose implique l'incorporation de différentes concentrations souhaitées de l'agent antimicrobien dans un milieu gélosé (milieu gélosé fondu), généralement en utilisant des dilutions en série de deux, suivies de l'inoculation d'un inoculum microbien défini sur la surface de la plaque de gélose. Le critère d'évaluation de la CMI est enregistré comme la concentration la plus faible d'agent antimicrobien qui inhibe complètement la croissance dans des conditions d'incubation appropriées (Balouiri *et al.*, 2016).

## IV. Travaux de recherche antérieurs

### IV.1. Les effets antimicrobiens des plantes steppiques constituer la base scientifique des utilisations traditionnelles

Khaled-Khoudja *et al.* (2014) ont mené une étude sur les effets de quatre espèces de Lamiacées (*Ajuga iva*, *Marrubium vulgare*, *Mentha pulegium*, et *Teucrium polium*) qui sont des plantes steppiques largement utilisées dans la médecine traditionnelle. Les activités antibactériennes des extraits ont été testées contre 2 souches de bactéries : Gram-négatif (*Escherichia coli* ATCC 25922) et Gram-positif (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538). Ils ont constaté que l'activité antibactérienne dépend fortement de la concentration des extraits, des souches bactériennes et du type d'extrait végétal. *Escherichia coli* était plus sensible aux extraits que *Staphylococcus aureus* et l'extrait le plus efficace contre *E. coli* était *M. vulgare*. Enfin, les activités antibactériennes des plantes examinées ont été confirmées, de sorte que cette étude peut constituer la base scientifique des utilisations traditionnelles des plantes testées.

### IV.2. Une alternative idéale pour éviter la résistance bactérienne

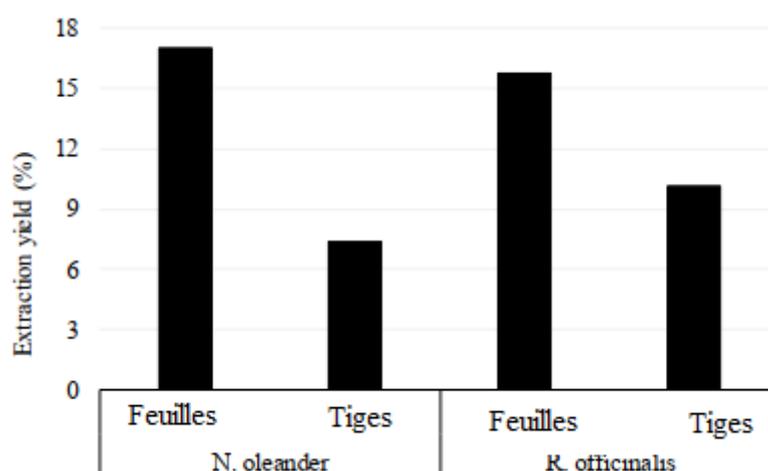
L'étude réalisée par Ait-Abderrahim *et al.* (2019) a démontré l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique de deux espèces de plantes médicinales largement répandues dans les régions steppiques du bassin méditerranéen et couramment utilisé en médecine traditionnelle algérienne par la population locale ; *Rosmarinus officinalis* et *Nerium oleander*. Des extraits de feuilles et de tiges des deux espèces ont révélé une activité antibactérienne contre toutes les souches testées (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus*) avec des CMI plus faibles présentées par *R. officinalis*. De plus, *P. aeruginosa* s'est avéré être la bactérie la plus sensible aux extraits de *N. oleander*, et *B.*

*cereus* la plus sensible à *R. officinalis* extraits. Cependant, *E. coli* était relativement la bactérie la plus résistante aux extraits de *R. officinalis* alors que *S. aureus* était le plus résistant aux extraits de *N. oleander*.

Il convient également de noter que les bactéries Gram-positives étaient les plus sensibles aux extraits de *R. officinalis* tandis que les bactéries Gram-négatives étaient plus sensibles aux extraits de *N. oleander*. En conclusion, les deux espèces se sont révélées être des agents antibactériens efficaces, à coût réduit, plus accessibles que les médicaments habituels et capables d'éviter la résistance microbienne. Des études avancées sont recommandées pour déterminer les composants bioactifs des deux espèces de plantes médicinales afin d'obtenir des molécules médicamenteuses aux propriétés enrichies (Ait-Abderrahim *et al.*, 2019).

#### IV.2.1. Les rendements des extraits étaient plus élevés dans les feuilles que ceux dans les tiges.

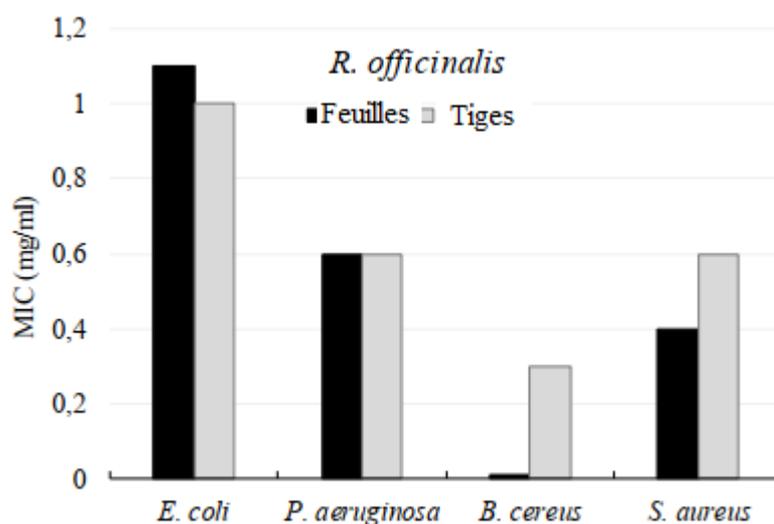
Les rendements d'extraction des extraits au méthanol étaient plus élevés dans les feuilles des deux espèces que dans les tiges. De plus, les feuilles de *N. oleander* ont un rendement plus élevé que celles de *R. officinalis* alors que l'inverse est observé concernant les tiges. Les rendements d'extraction allaient de 7 % pour les tiges à 17 % pour les feuilles de *N. laurier rose* et de 10 % pour les tiges à 16 % pour les feuilles antérieures de *R. officinalis* (Ait-Abderrahim *et al.*, 2019) (Figure 14).



**Figure 14.** Rendements d'extraction d'extraits méthanoliques de feuilles et de tiges de *N. oleander* et *R. officinalis* (Ait-Abderrahim *et al.*, 2019).

#### IV.2.2. L'activité antibactérienne de l'extrait de feuilles était plus élevée que celle de l'extrait de tiges

Les résultats ont démontré que l'activité antibactérienne de l'extrait de feuilles était plus élevée que celle de l'extrait de tiges chez *R. officinalis*. De plus, les bactéries Grampositives *S. aureus* et *B. cereus* se sont avérées être les espèces les plus sensibles à l'extrait de feuilles et de tiges. Cependant, les bactéries Gram-négatives *P.aeruginosa* et *E. coli* ont montré des valeurs de CMI plus élevées pour l'extrait de tiges et l'extrait de feuilles (0,6 et 1,1 mg/ml respectivement) (Figure 15) (Ait-Abderrahim *et al.*, 2019).



**Figure 15** : Concentration minimale inhibitrice (CMI) d'extraits méthanoliques de feuilles et de tiges de *R. officinalis* sur les micro-organismes testés (Ait-Abderrahim *et al.*, 2019).

#### IV.3. *Artemisia herba-alba*

##### IV.3.1. Propriétés et usages thérapeutiques

Le genre *Artemisia* a été très utilisé dans la médecine traditionnelle ainsi que dans la médecine moderne pour traiter plusieurs maladies telles que les infections urinaires (Bencheqroun *et al.*, 2012), le diabète (Bouldjadj, 2009), l'hypertension artérielle, les troubles gastriques tels que la diarrhée et les douleurs abdominales, la cicatrisation des plaies externes (Seddik, 2010), la bronchite, l'abcès et comme vermifuge (Gharabi *et al.*, 2008).

##### IV.3.2. la richesse d'*A. herba-alba* en composés phénoliques

L'analyse phytochimique de différentes parties d'*A. herba-alba* a montré la présence des phénols totaux, les flavonoïdes, les flavonols et les flavanols, hydroquinone, 4-hydroxy

benzoic acid, vanillic acid, catechol and quercetin, gallic acid, 4-hydroxy benzoic acid, cinnamic acid, , while gallic acid, hydroquinone, thymol, l'hydroquinone phenolic acids protocatechic acid, caffeic acid, gallic acid et ferulic acid derivatives (Muthanna *et al.*, 2021; Younsi *et al.*, 2016; Seddik *et al.*, 2010 ).

### **IV.3.3. L'activité antibactérienne d'*Artemisia herba-alba***

L'extrait de la partie aérienne de l'*Artemisia herba-alba* dont les composés majoritaires sont des flavonoïdes a montré une activité antibactérienne sur *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* et une activité très significative sur *Bacillus cereus* (Seddik *et al.*, 2010; Younsi *et al.*, 2016 ; Muthanna *et al.*, 2021). L'analyse de l'activité antibactérienne a montré que l'extrait méthanolique d'*A. herba-alba* sont efficaces contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives (Younsi *et al.*, 2016).

## **IV.4. *Atriplex***

### **IV.4.1. Propriétés et usages thérapeutiques**

*Atriplex* plante steppique halophyte localement nommé « Gttaf » qui tolère bien les conditions d'aridité (sécheresse, salinité...) Son utilisation dans la médecine traditionnelle est largement connue pour ces propriétés hypoglycémiantes et hypolipidémiantes et surtout antitumorale (Benhammou *et al.*, 2008).

### **IV.4.1. Les polyphénols dans *Atriplex***

L'étude réalisée par Benhammou *et al.* (2009) sur *Atriplex* montre la présence des phénols totaux, des tannins, et des flavonoïdes dont les flavonols constituent la classe chimique majeure chez la plupart des espèces *Atriplex*. Parmi les flavonols aglycones identifiés : kaempferol, quercétine, isorhamnetine, parfois patuletine, spinacétine et tricéine. Le kaempférol 3-O-sulphate-7-O-arabinopyranoside et quercétine 3-O-sulphate-7-O-arabinopyranoside ont été isolés dans les feuilles d'*A. hortensis* (Bylka *et al.*, 2001).

### **IV.4.2. Les extraits polyphénoliques d'*Atriplex halimus L.* a montré une activité antibactérienne sur seize souches bactériennes**

*In vitro* l'équipe de recherche Ounaïssia *et al.* (2020) réussit à montrer le pouvoir antibactérien des extraits méthanoliques (flavonoïdes, tanins, polyphénols, coumarine, etc.) de la feuille et de la tige de l'*Atriplex halimus L.* de Biskra, Algérie, vis-à-vis des seize souches

bactériennes (*Staphylocoque MRSA*, *Staphylocoque bucco-dentaire*, *Staphylocoque ATCC 00*, *Streptocoque Sp*, *Entérocoque Sp*, *Entérocoque feacalis ATCC 12*, *Salmonelle*, *E. Coli BLSE +*, *Klebsiella pn Marseille*, *KpC +*, *Kp ETP R/ IMP R*, *Serratia Sp*, *Serratia environnemental*, *Pseudomonas aerogenosa ATCC 53*, *Pseudomonas VIM 2*, *Bacillus*) L'extrait de feuille a montré une activité antibactérienne contre les bactéries Gram-positives en tant que bactéries Gram-négatives.

#### **IV.5. Pistacia**

##### **IV.5.1. Propriétés et usages thérapeutiques**

Les espèces du genre *Pistacia* localement nommé « Botma » occupent une place appréciable dans la médecine traditionnelle et pharmaceutique depuis l'antiquité. Elles attirent l'attention des chercheurs grâce à ces potentiels antioxydants et ces activités antimicrobienne, anti-inflammatoire, antipyrétique, antidiabétique, antiradicalaire et cytotoxique (Hamdan et Afifi, 2004; Topçu *et al.*, 2007; Benhammou *et al.*, 2007, Benhammou *et al.*, 2008). Elles sont employées dans le traitement d'eczéma, les infections de la gorge, la lithiase rénale, l'asthme, l'estomac et comme un stimulant (Kordali *et al.*, 2003).

##### **IV.5.2. la richesse de *Pistacia atlantica* en composés phénoliques**

L'analyse phytochimique de différentes parties de *Pistacia atlantica* a été l'objet de quelques études. Présence des flavonoïdes et des flavones (Kawashty *et al.*, 2000; Topçu *et al.*, 2007), des gallotannins (Wei *et al.*, 2002 ; Zhao *et al.*, 2005) et des phénols simples tels que l'acide gallique et l'acide p-coumarique (Benhammou *et al.*, 2008). Les résultats de ces travaux ont montré la richesse de cette plante en composés phénoliques (Yousfi *et al.*, 2009).

##### **IV.5.3. L'activité antibactérienne de *Pistacia atlantica***

L'étude réalisée par Benhammou *et al.* (2008) montrée une activité antibactérienne très significative des extraits éthanoliques de *Pistacia atlantica* sur les souches *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* et *Salmonella typhi*.

## **IV.6. *Artemisia campestris***

### **IV.6.1. Propriétés et usages thérapeutiques**

*Artemisia campestris* subsp. *maritima*, plante steppique localement nommée «T'gouft» est utilisé en décoction pour ses activités anti-inflammatoire, antirhumatismale, antivenimeuse et antibactérienne (Al-Snafi, 2015).

### **IV.6.2. Les polyphénols dans *Artemisia campestris***

Une technique efficace et rapide a été réalisée par Ksouri *et al.* (2015) pour le criblage des principaux composés phénoliques dans l'extrait brut méthanolique (MCE), 39 molécules ont été détectées et identifiées, dont des coumarines, des flavones, des flavonols, des acides phénoliques et des sesquiterpènes. Les principaux composés phénoliques sont principalement la lutéoline-7-O-rutinoside dans le MCE, la rhamnétine et l'isorhamnétine dans l'EAF, l'hydroxycoumarine et le kaempférol rutinoside dans le WF et les isomères de l'acide 3-di-O-caféoylquinique dans tous les extraits. De plus, les phénols totaux, les flavonoïdes et le tanin.

### **IV.6.3. L'activité antibactérienne de *Artemisia campestris***

La technique de diffusion sur disque de gélose a été utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne contre 14 souches pathogènes, l'EAF était plus puissant et montrait une activité antimicrobienne appréciable principalement contre *Bacillus thuringiensis*, tandis que le MCE était plus actif contre *Listeria monocytogenes*. Les activités antioxydantes et antibactériennes pertinentes de MCE et EAF corroborées avec leurs compositions chimiques dominées par les flavonoïdes. Cette découverte suggère que l'extrait méthanolique les parties aériennes *Artemisia campestris* est une source potentielle de substances naturelles actives telles que les antibactériennes (Karabegoviü *et al.*, 2011).

*Artemisia campestris* contenait des alcaloïdes, des saponines, des terpènes et des flavonoïdes. *A. campestris*, a révélé plusieurs activités pharmacologiques telles que des effets antimicrobiens, antioxydants, cytotoxiques, insecticides, antivenimeux et de nombreux autres effets pharmacologiques (Al-Snafi, 2015).

# *CONCLUSION*

## **Conclusion**

La connaissance et l'usage des plantes médicinales constituent un vrai patrimoine de l'être humain. Leur importance dans le domaine de la santé publique est très accentuée dans ces dernières années grâce aux thérapeutiques qu'elles procurent. Cette diversité en propriétés biologiques est liée certainement aux vertus thérapeutiques attribuées à une gamme extraordinaire des molécules bioactives synthétisées par la plante comme des agents antimicrobiens.

Le regain porté aux substances d'origine végétale 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 antimicrobiens des composés phénoliques extraits à partir de quelques plantes médicinales steppiques. Cette synthèse bibliographique nous a permis d'exposer les potentialités antibactériennes de certaines plantes steppiques étudiées par les chercheurs et jugées bénéfique par la médecine traditionnelle. Cela nous a conduits ensuite à nous intéresser à leur composition chimique et la richesse de ces plantes en composés phénoliques.

Il a également clair que la mise en évidence des activités biologiques originales des composés phénoliques est très prometteur dans diverses applications en santé humaine et du végétal. L'exploration des composés phénoliques pour la recherche des molécules à activité antimicrobienne semble donc être une voie intéressante pour les chercheurs dans le futur.

*RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES*

## Références bibliographiques

1. Abdelhakim, S., Abdelmadjid, C., & Youcef, B. (2011). La steppe algérienne à l'aube du IIIème millénaire: quel devenir?. *Annals of Science and Technology*, 3(2), 10-10.
2. Abd El-Rahman, H. H., Mohamed, M. I., Gehad, A. E. A., & Awadallah, I. M. (2006). Ameliorating the anti-nutritional factors effect in *Atriplex halimus* on sheep and goats by ensiling or polyethylene glycol supplementation. *International Journal of Agriculture and Biology*, 8, 766-769.
3. Abderrahim, L. A., Taibi, K., Alomery, A., & Abderrahim, N. A. (2019). Antibacterial activity of medicinal plants extracts; *Rosmarinus officinalis* and *Nerium oleander*. *Arab Gulf J Sci Res*, 5, 46-53.
4. Al-Snafi, A. E. (2015). The pharmacological importance of *Artemisia campestris*-A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 5(2), 88-92.
5. Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128(6), 1037-1050.
6. Alibert, G. (1977). Organisation subcellulaire des voies de synthèse des composés phénoliques. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 306(2), 530-536.
7. Anagnostopoulou, M. A., Kefalas, P., Papageorgiou, V. P., Assimopoulou, A. N., & Boskou, D. (2006). Radical scavenging activity of various extracts and fractions of sweet orange peel (*Citrus sinensis*). *Food chemistry*, 94(1), 19-25.
8. Andres, A., Donovan, S. M., & Kuhlenschmidt, M. S. (2009). Soy isoflavones and virus infections. *The Journal of nutritional biochemistry*, 20(8), 563-569.
9. Andersson, C. M., Hallberg, A., & Högberg, T. (1996). Advances in the development of pharmaceutical antioxidants. In *Advances in Drug Research* (Vol. 28, pp. 65-180). Academic Press.
10. Baborun, T. (1997). Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. AMAS. Food and agricultural research council. *Reduit. Mauritius*.
11. Balouiri, M. O. U. N. Y. R., Bouhdid, S. A. M. I. R. A., Harki, E., Sadiki, M. O. U. L. A. Y., Ouedrhiri, W. E. S. S. A. L., & Ibsouda, S. K. (2015). Antifungal activity of *Bacillus* spp. isolated from *Calotropis procera* AIT. Rhizosphere against *Candida albicans*. *Asian J. Pham. Clin. Res*, 8, 213-217.
12. Benavente-García, O., Castillo, J., Marin, F. R., Ortuño, A., & Del Río, J. A. (1997). Uses and properties of citrus flavonoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 45(12), 4505-4515.
13. Bencherif, S. (2011). *L'élevage pastoral et la céréaliculture dans la steppe algérienne Évolution et possibilités de développement* Thèse de Doctorat en Développement agricole. L'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement. France. 295 p.

14. Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the Pistacia lentiscus and Pistacia atlantica extracts. *African journal of pharmacy and pharmacology*, 2(2), 022-028.
15. Benhammou, N., Bekkara, F. A., & Panovska, T. K. (2007). Antiradical capacity of the phenolic compounds of Pistacia lentiscus L. AND Pistacia atlantica desf. *Advances in Food Sciences*, 29(3), 155-161.
16. Bernard, F. X., Sable, S., Cameron, B., Provost, J., Desnottes, J. F., Crouzet, J., & Blanche, F. (1997). Glycosylated flavones as selective inhibitors of topoisomerase IV. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(5), 992-998.
17. Bereksi, M. S., Hassaïne, H., Bekhechi, C., & Abdelouahid, D. E. (2018). Evaluation of antibacterial activity of some medicinal plants extracts commonly used in Algerian traditional medicine against some pathogenic bacteria. *Pharmacognosy Journal*, 10(3).
18. Borges, A., Ferreira, C., Saavedra, M. J., & Simões, M. (2013). Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Microbial Drug Resistance*, 19(4), 256-265.
19. Bossokpi, I. P. L. (2002). *Etude des activités biologiques de Fagara xanthoxyloïdes LAM (Rutaceae)* (Doctoral dissertation, Thèse de pharmacie, Université de Bamako, Bamako).
20. Boukerker<sup>1</sup>, H., Salemkour<sup>1</sup>, N., Nouasria<sup>1</sup>, D., Benyakhlef<sup>1</sup>, B., Nacereddine<sup>1</sup>, S., Chalabi<sup>1</sup>, K., ... & Belhamra, M. (2016). La végétation steppique au profit de la phytothérapie dans la région d'El Bayadh. *Journal Algérien des Régions Arides (JARA) No, 13*, 1.
21. Bouaziz, M., Dhouib, A., Loukil, S., Boukhris, M., & Sayadi, S. (2009). Polyphenols content, antioxidant and antimicrobial activities of extracts of some wild plants collected from the south of Tunisia. *African journal of biotechnology*, 8(24).
22. Brantner, A. H. (1997). Influence of various parameters on the evaluation of antibacterial compounds by the bioautographic TLC assay. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, 7(4), 152-154.
23. Brudzynski, K., Abubaker, K., & Miotto, D. (2012). Unraveling a mechanism of honey antibacterial action: Polyphenol/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative effect on bacterial cell growth and on DNA degradation. *Food chemistry*, 133(2), 329-336.
24. Bruneton, J. (1993). *Pharmacognosie, phytochimie, Plantes médicinales*. 2eme édition Lavoisier, Paris. 915 p.
25. Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, 3ème éd. Lavoisier, Paris, 1120 p.
26. Brzozowska, J., Hanower, P., & Tanguy, J. (1973). Polyphenols des feuilles de cotonniers et influence sur leur composition d'un choc hydrique ou nutritionnel. *Phytochemistry*, 12(10), 2353-2357.
27. Bylka, W., Stobiecki, M., & Frański, R. (2001). Sulphated flavonoid glycosides from leaves of Atriplex hortensis. *Acta Physiologiae Plantarum*, 23(3), 285-290.

28. Burt, S. (2004). Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. *International journal of food microbiology*, 94(3), 223-253.
29. Campos, F. M., Couto, J. A., Figueiredo, A. R., Tóth, I. V., Rangel, A. O., & Hogg, T. A. (2009). Cell membrane damage induced by phenolic acids on wine lactic acid bacteria. *International journal of food microbiology*, 135(2), 144-151.
30. Chanwitheesuk, A., Teerawutgulrag, A., Kilburn, J. D., & Rakariyatham, N. (2007). Antimicrobial gallic acid from *Caesalpinia mimosoides* Lamk. *Food chemistry*, 100(3), 1044-1048.
31. Chemat, F., Abert-Vian, M., & Zill-e-Huma, Y. J. (2009). Microwave assisted separations: green chemistry in action. In *Green chemistry research trends* (pp. 33-62). Nova Science Publishers, New York, NY.
32. Chinnam, N., Dadi, P. K., Sabri, S. A., Ahmad, M., Kabir, M. A., & Ahmad, Z. (2010). Dietary bioflavonoids inhibit *Escherichia coli* ATP synthase in a differential manner. *International journal of biological macromolecules*, 46(5), 478-486.
33. Choma, I. M., & Grzelak, E. M. (2011). Bioautography detection in thin-layer chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1218(19), 2684-2691.
34. Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
35. Crozier, A., Clifford, M. N., & Ashihara, H. (Eds.). (2008). *Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet*. John Wiley & Sons.
36. Chung, K., Wong, T.Y., Wei, C., Huang, Y., Lin, Y. (1998). Tannins and human health. *Crit.Rev. Food Sci. Nutr*, 38 : 421-464.
37. Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 26(5), 343-356.
38. Cushnie, T. T., & Lamb, A. J. (2011). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 38(2), 99-107.
39. Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current opinion in biotechnology*, 23(2), 174-181.
40. Delilie L. (2007) - *Les plantes médicinales d'Algérie*. Éd.BERTI, Alger,122 P.
41. Dewanjee, S., Gangopadhyay, M., Bhattacharya, N., Khanra, R., & Dua, T. K. (2015). Bioautography and its scope in the field of natural product chemistry. *Journal of pharmaceutical analysis*, 5(2), 75-84.
42. Djebaili, S. (1984)- *Steppe algérienne phytosociologie et écologie*. OPU, Alger,177 p
43. Djebaili, S. (1978)- *Recherches phytosociologiques et phytoécologiques sur la végétation des hautes plaines steppiques et de l'Atlas saharien algérien*. ThèseDoct., Montpellier, 229p.
44. Djellouili ,Y. (1990)- *Flores et climats en Algérie septentrionale. Déterminismes climatiques de la répartition des plantes*. Thèse Doct., USTHB., Alger, 210 p.

45. DuBois, G. E., Crosby, G. A., & Saffron, P. (1977). Nonnutritive sweeteners: taste-structure relationships for some new simple dihydrochalcones. *Science*, 195(4276), 397-399.
46. Edenharter, R., & Grünhage, D. (2003). Free radical scavenging abilities of flavonoids as mechanism of protection against mutagenicity induced by tert-butyl hydroperoxide or cumene hydroperoxide in *Salmonella typhimurium* TA102. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 540(1), 1-18.
47. Falconer, S. B., & Brown, E. D. (2009). New screens and targets in antibacterial drug discovery. *Current opinion in microbiology*, 12(5), 497-504.
48. Fischer, R., & Lautner, H. (1961). On the paper chromatographic detection of penicillin preparations. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*, 294, 1-7.
49. Fleuriot A. & Macheix J.J. (1997). Effet des blessures sur les composés phénoliques des fruits de tomates « cerises » (*Lycopersicon esculentum*). *Phys. Veg.* 15, 239-50.
50. Fujita M, Shiota S, Kuroda T, Hatano T, Yoshida T, Mizushima T, Tsuchiya T (2005). Remarkable synergies between baicalein and tetracycline and baicalein and  $\beta$ -lactams against methicillin-resistant, *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Immunol*, 49, 391-396.
51. Gangoué-Piéboji J. (2007). *Caractérisation des  $\beta$ -lactamases et leur inhibition par les extraits de plantes médicinales*. Thèse de Doctorat en Biochimie. Centre d'Ingénierie des Protéines (CIP). Université de Liège. Belgique. 127 p.
52. Giannuzzo, A. N., Boggetti, H. J., Nazareno, M. A., & Mishima, H. T. (2003). Supercritical fluid extraction of naringin from the peel of *Citrus paradisi*. *Phytochemical Analysis*, 14(4), 221-223.
53. Gomes, C., Lourenço, E. L. B., Liuti, É. B., Duque, A. O., Nihi, F., Lourenço, A. C., ... & Dalsenter, P. R. (2012). Evaluation of subchronic toxicity of the hydroethanolic extract of *Tropaeolum majus* in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(2), 481-487.
54. Goodall, R. R., & Levi, A. A. (1946). A microchromatographic method for the detection and approximate determination of the different penicillins in a mixture. *Nature*, 158(4019), 675-676.
55. Grzelak, E. M., Majer-Dziedzic, B., & Choma, I. M. (2011). Development of a novel direct bioautography–thin-layer chromatography test: Optimization of growth conditions for Gram-negative bacteria, *Escherichia coli*. *Journal of AOAC International*, 94(5), 1567-1572.
56. Hamdan, I. I., & Afifi, F. U. (2004). Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. *Journal of ethnopharmacology*, 93(1), 117-121.
57. Hamilton-Miller, J. M. T. (2004). Antibiotic resistance from two perspectives: man and microbe. *International journal of antimicrobial agents*, 23(3), 209-212.
58. Handa, S. S. (2008). An overview of extraction techniques for medicinal and aromatic plants. *Extraction technologies for medicinal and aromatic plants*, 1, 21-40..
59. Hansch, C., & Fujita, T. (1964).  $\rho$ - $\sigma$ - $\pi$  Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), 1616-1626.

60. Haraguchi, H., Tanimoto, K., Tamura, Y., Mizutani, K., & Kinoshita, T. (1995). Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry*, 48(1), 125–129.
61. Harbone, J.B. (1993). *Introduction to Ecological Biochemistry*, 4th Ed; Academic Press: London.
62. Haslam, E. (1996). Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action. *Journal of natural products*, 59(2), 205-215.
63. Hatano, T., Tsugawa, M., Kusuda, M., Taniguchi, S., Yoshida, T., Shiota, S., & Tsuchiya, T. (2008). Enhancement of antibacterial effects of epigallocatechin gallate, using ascorbic acid. *Phytochemistry*, 69(18), 3111-3116.
64. Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3), 67-202.
65. Heimeur, N., Idrissi Hassani, L. M., & Amine Serghini, M. (2004). Les polyphénols de *Pyrus mamorensis* (Rosaceae). *Reviews in Biology and Biotechnology*, 3(1), 3742.
66. Hemaiswarya, S., Kruthiventi, A. K., & Doble, M. (2008). Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*, 15(8), 639-652.
67. Hendel, N., Larous, L., Sari, M., Boudjelal, A., & Sarri, D. (2012). Place of Labiates in folk medicine of the area of M'sila (Algeria). *Global Journal of Research on Medicinal Plants & Indigenous Medicine*, 1(8), 315.
68. Hennebelle, T., Sahpaz, S., Skaltsounis, A. L., & Bailleul, F. (2007). Phenolic compounds and diterpenoids from *Marrubium peregrinum*. *Biochemical systematics and ecology*, 9(35), 624-626.
69. Hennebelle, T., Sahpaz, S., & Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2(1), 3-6.
70. Hodek, P., Trefil, P., & Stiborová, M. (2002). Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chemico-biological interactions*, 139(1), 1-21.
71. Homaeigohar, S., & Boccaccini, A. R. (2020). Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings. *Acta biomaterialia*, 107, 25-49.
72. Horváth, G., Jámbor, N., Végh, A., Böszörményi, A., Lemberkovic, É., Héthelyi, É., ... & Kocsis, B. (2010). Antimicrobial activity of essential oils: the possibilities of TLC–bioautography. *Flavour and fragrance journal*, 25(3), 178-182.
73. Ikigai, H., Nakae, T., Hara, Y., & Shimamura, T. (1993). Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1147(1), 132-136.
74. Iserin, P. (2001). *Larousse encyclopédie des plantes médicinales*. Identification, Préparations, soins. 2nd edition, Dorling Kindersley Limited, Londres. 360 p.
75. Ivancheva, S., & Stantcheva, B. (2000). Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria. *Journal of Ethnopharmacology*, 69(2), 165-172.

76. Jawad, A., Langrish, T. (2012). Optimisation of total phenolic acids extraction from mandarin peels using microwave energy: The importance of the Maillard reaction. *Journal of Food Engineering*, 109, 162-174.
77. Jeong, S. M., Kim, S. Y., Kim, D. R., Jo, S. C., Nam, K. C., Ahn, D. U., & Lee, S. C. (2004). Effect of heat treatment on the antioxidant activity of extracts from citrus peels. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(11), 3389-3393.
78. Karabegović, I., Nikolova, M., Veličković, D., Stojičević, S., Veljković, V., & Lazić, M. (2011). Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of methanolic extracts of the *Artemisia* sp. recovered by different extraction techniques. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 19(3), 504-511.
79. Kawashty, S.A., Mosharrafa, S.A.M., El-Gibali, M., Saleh, N.A.M. (2000). The favonoids of four *Pistacia* species in Egypt. *Biochem. Syst Ecol*, 28, 915-917.
80. Khaled-Khodja, N., Boulekbache-Makhlouf, L., & Madani, K. (2014). Phytochemical screening of antioxidant and antibacterial activities of methanolic extracts of some Lamiaceae. *Industrial crops and products*, 61, 41-48.
81. Kilani, S., Sghaier, M. B., Limem, I., Bouhlel, I., Boubaker, J., Bhourri, W., ... & Chekir-Ghedira, L. (2008). In vitro evaluation of antibacterial, antioxidant, cytotoxic and apoptotic activities of the tubers infusion and extracts of *Cyperus rotundus*. *Bioresource technology*, 99(18), 9004-9008.
82. Kordali, S., Cakir, A., Zengin, H., Duru, M.E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three *Pistacia* species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74, 164-167.
83. Kratchanova, M., Pavlova, E., Panchev, I., 2004. The effect of microwave heating of fresh orange peels on the fruit tissue and quality of extracted pectin. *Carbohydrates Polymers*. 56, 181-185.
84. Ksouri, R., Megdiche, W., Debez, A., Falleh, H., Grignon, C., Abdelly, C. (2007). Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant. Physiol Bioch*, 45, 244-249.
85. Ksouri, R., Megdiche, W., Falleh, H., Trabelsi, N., Boulaaba, M., Smaoui, A., & Abdelly, C. (2008). Influence of biological, environmental and technical factors on phenolic content and antioxidant activities of Tunisian halophytes. *Comptes Rendus Biologies*, 331(11), 865-873.
86. Ksouri R, Falleh H, Megdiche W, Trabelsi N, Mhamdi B, Chaieb K, Bakrouf A, Magné C H, Abdelly C (2009) Antioxidant and antimicrobial activities of the edible medicinal halophyte *Tamarix x gallica* L. and related polyphenolic constituents, *Food and Chemical Toxicology*, 47, 2083-2091.
87. Ksouri R, Megdiche W, Jallali I, Debez D, Magné M, Hiroko I, Abdelly C H (2012) Medicinal halophytes: potent source of health promoting biomolecules with medical, nutraceutical and food applications, *Critical Reviews in Biotechnology*, 32(4), 289-326.

88. Ksouri R, W., Trabelsi, N., Mkadmini, K., Bourgou, S., Noumi, A., Snoussi, M., ... & Ksouri, R. (2015). *Artemisia campestris* phenolic compounds have antioxidant and antimicrobial activity. *Industrial Crops and Products*, 63, 104-113.
89. Lambert, R. J. W., & Stratford, M. (1999). Weak-acid preservatives: Modelling microbial inhibition and response. *Journal of Applied Microbiology*, 86(1), 157-164
90. Larousse. (Page consultée le 5 juin 2021) – dictionnaire [En ligne], Adresse URL : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/steppe/74616>
91. Lee, K.W., Hur, H.J., Lee, C.Y. (2005). Antiproliferative effects of dietary phenolic substances and hydrogen peroxide. *J. Agric. Food Chem*, 53, 1990-1995.
92. Le Houeou H.N., 1985.- *la régénération des steppes algériennes*. Rapport de mission de consultation et d'évaluation. Ministère de l'agriculture, Alger, ronéotypé.
93. Leong, LP., Shui, G. (2002). An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chem*, 76, 69-75.
94. Li B. B., Smith B., Hossain Md. M. (2006). Extraction of phenolics from citrus peels. I. Solvent extraction method. *Separation and Purification Technology*. 48, 182-188.
95. Loche, J. (1966). Contribution à l'étude des polyphénols de la plante de tabac (Seita, ed). Ann de la direction des études et de l'équipement, France, 3 : 15.
96. Mandal, V., Mohan, Y., Hemalatha, S. (2007). Microwave assisted extraction- An innovative and promising extraction tool for medicinal plant research. *Pharmacognosy Reviews*. 1, 7-18.
97. Manthey, J.A., Grohmann, K. (1996). Concentrations of hesperidin and other orange peel flavonoids in citrus processing byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 44, 811-814.
98. Markham P N, Neyfakh A A (2001). Efflux-mediated drug resistance in Gram-positive Bacteria, *Current Opinion Microbiology*, 5, 509-514.
99. Marston, A. (2011). Thin-layer chromatography with biological detection in phytochemistry. *Journal of Chromatography A*, 1218(19), 2676-2683.
100. Mehrabani, M., Kazemi, A., Ayatollahi Mousavi, S. A., Rezaifar, M., Alikhah, H., & Nosky, A. (2013). Evaluation of antifungal activities of *Myrtus communis* L. by bioautography method. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 6(8).
101. Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharides, T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *PharmacolRev*, 52, 673-839.
102. Mompon, B., Lemaire, B., Mengal, P., & Surbled, M. (1998). Extraction des polyphénols: du laboratoire à la production industrielle. *COLLOQUES-INRA*, 31-44.
103. Mori, A., Nishino, C., Enoki, N., & Tawata, S. (1987). Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. *Phytochemistry*, 26(8), 2231-2234.

104. Mukohata, Y., Nakabayashi, S., & Higashida, M. (1978). Quercetin, an energy transferinhibitor in photophosphorylation. *FEBS Lett*, 85, 215–218.
105. Murray P R, Rosenthal K S, Pfaller M A (2009) *Medical Microbiology*, Elsevier edn, Philadelphia, 960 p.
106. Muthanna, M. J., Anand, U., Altemimi, A. B., Tripathi, V., Guo, Y., & Pratap-Singh, A. (2021). Phenolic Composition, Antioxidant Capacity and Antibacterial Activity of White Wormwood (*Artemisia herba-alba*). *Plants*, 10(1), 164.
107. Najafloo, R., Behyari, M., Imani, R., & Nour, S. (2020). A mini-review of Thymol incorporated materials: Applications in antibacterial wound dressing. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101904.
108. Naïtali, L. Guillier, & F. Dubois-Brissonnet (2017). *Risques microbiologiques alimentaires*. Ed. Lavoisier, Paris, 840 p.
110. Nedjraoui, D. (2011). Vulnérabilité des écosystèmes steppiques en Algérie. *Université de KasdiMerbah–Ouargla–Alger, du, 21*, 41-53.
111. Nedjraoui, D., Bédrani, S. (2008). La désertification dans les steppes algériennes: causes, impacts et actions de lutte. *VertigO*, 8(1), 15.
112. Nijveldt, R. J., Nood, E., Hoorn, D. E., Boelens, P. G., Norren, K., Leeuwen, P. (2001). Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am.J. Clin Nutr*, 74, 418–425.
113. Nithya, P.; Sundrarajan, M. Ionic liquid functionalized biogenic synthesis of AgAu bimetal doped CeO<sub>2</sub> nanoparticles from *Justicia adhatoda* for pharmaceutical applications: *Antibacterial and anti-cancer activities*. *JPPBEG* 2020, 202, 111706.
114. Nitsch, J.P., Nitsch, C. (1961). Synergistes naturels des auxinex et des giberellines. *Bull. Soc.Fr*, 26, 2237-2240.
115. Noble W C, Virani Z, Cree R G (1992). Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*, *FEMS Microbiology Letters*, 72, 195-198.
116. Nogaret A.S., (2003) - *La phytothérapie : Se soigner par les plantes*. Ed.Groupe Eyrolles, Paris, 191 p.
117. Normak H B, Normak S (2002). Evolution and spread of antibiotic resistance, *Journal of Internal Medicine*, 252, 91-106.
118. Ounaissia, K., Bennadja, S., Aliane, L., & Djahoudi, A. (2020). Phytochemical screening and anti-bacterial activity of methanolic extracts of the aerial parts of *Atriplex halimus* L., from Biskra (Algeria). *International Journal of Agricultural and Natural Sciences*, 13(1), 26-33.
119. Pfaller, M. A., Sheehan, D. J., & Rex, J. H. (2004). Determination of fungicidal activities against yeasts and molds: lessons learned from bactericidal testing and the need for standardization. *ClinicalMicrobiologyReviews*, 17(2), 268-280.

120. Penchev, P. I. (2010). *Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions* (Doctoral dissertation).
121. Plaper, A., Golob, M., Hafner, I., Oblak, M., Šolmajer, T., Jerala, R. (2003). Characterization of quercetin binding site on DNA gyrase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 306(2), 530–536.
122. Poole K (2004) Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria, *Clinical Microbiology and Infection*, 10, 12-26.
123. Prescott L M, Harley J P, Klein D A, (1995). *Microbiologie*, Ed De Boeck, Paris. 1014 p.
124. Ramli, I. (2013). *Étude, in vitro, de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : cas de la famille des lamiacées*. Thèse du magister en Biologie appliquée : Université de Constantine. 85p.
125. Rajkovic, A., Smigic, N., & Devlieghere, F. (2010). Contemporary strategies in combating microbial contamination in food chain. *International Journal of Food Microbiology*, 141(SUPPL.), S29–S42.
126. Ramos-Nino, M. E., Clifford, M. N., & Adams, M. R. (1996). Quantitative structure activity relationship for the effect of benzoic acids, cinnamic acids and benzaldehydes on *Listeria monocytogenes*. *Journal of Applied Bacteriology*, 80(3), 303–310.
127. Rangkadilok, N., Sitthimonchai, S., Worasuttayangkurn, L., Mahidol, C., Ruchirawat, M., Satayavivad, J. (2007). Evaluation of free radical scavenging and antityrosinase activities of standardized longan fruits extract. *Food Chem. Toxicol*, 45, 328-336.
128. Rawson, A., Patras, A., Tiwari, B.K., Noci, F., Koutchma, T., Brunton, N. (2011). Effect of thermal and non thermal processing technologies on the bioactive content of exotic fruits and their products: *Review of recent advances*. *Food Research International*. 44(7), 1875-1887.
129. Rees S.B. & Harborne J.B. (1985). The role of sesquiterpenes lactones and phenolics in the chemical defence of the chicory plant. *Photochemistry*. 24, 2225-31.
130. Rice L D, Sahn D Bonomo, R A (2003). Mechanisms of resistance to antimicrobial agents, *ASM Press, Washington*, p. 1074.
131. Rokaya M. B., Münzbergová Z., Timsinac B. (2010). Ethnobotanical study of medicinal plants from the Humla district of western Nepal. *Journal of Ethnopharmacology* 130, 485–504.
132. Sánchez-Maldonado, A. F., Schieber, A., & Gänzle, M. G. (2011). Structure-function relationships of the antibacterial activity of phenolic acids and their metabolism by lactic acid bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 111(5), 1176–1184.
133. Šaponjac, V. T., Čanadanović-Brunet, J., Četković, G., & Djilas, S. (2016). Detection of bioactive compounds in plants and food products. In *Emerging and traditional technologies for safe, healthy and quality food* (pp. 81-109). Springer, Cham.

134. Scalbert, A. (1991). Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*, 30, 3875-3883.
135. Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45, 287-306.
136. Schmidt F R (2004). The challenge of multidrug resistance: actual strategies in the development of novel antibacterials, *Appl. Microbiol. Biotechnol*, 63, 335-343.
137. Schauenberg, P., Paris ,F.(1997). *Guide des plantes médicinales : analyse , description et utilisation de 400 plantes* . Ed. Delachaux et Niestlé, Paris, 396 p.
138. Seddik, K., Nadjet, I., Daoud, B. A. H., & Lekhmici, A. (2010). Antioxidant and antibacterial activities of extracts from *Artemisia herba alba* Asso. leaves and some phenolic compounds. *Journal of medicinal plants Research*, 4(13), 1273-1280.
139. Simões, D.; Miguel, S.P.; Ribeiro, M.P.; Coutinho, P.; Mendonça, A.G.; Correia, I.J. (2018)- Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 127, 130–141.
140. Singh S B, Barrett J F (2006). Empirical antibacterial drug discovery-foundation in natural products, *Biochemical Pharmacology*, 71, 1006-1015.
141. Spigno, G., De Faveri, D.M. (2007). Antioxidants from grape stalks and marc: influence of extraction procedure on yield, purity and antioxidant power of the extracts. *Journal of Food Engineering*. 78, 793-801.
142. Stambouli-Meziane, H., & Bouazza, M. (2013). *Floristic Characterization Of The Steppe Of The Area Of Tlemcen ( Western Algeria )*, 3(2), 7–20.
143. Stankovic M. S., Topuzovic M., Solujic S. and Mihailovic V. (2010). Antioxidant activity and concentration of phenols and flavonoids in the whole plant and plant parts of *Teucrium chamaerdys* L. var. *glanduliferum* Haussk. *J. Med. Plant. Res*, 4(20): 2092–2098.
144. Tan Y T, Darren J (2000). Molecular strategies for overcoming antibiotic resistance in bacteria, *Mol. Med. Today*, 6, 309-314.
145. Thomson C.J., Power P., Ruebsamen-Waigmann H. & Labischinski H. (2004). Antibacterial research and development in the 21st Century: an industry perspective of the challenges. *Curr. Opin. Microbiol.* 7, 445-50.
146. Topçu, G., Ay, M., Bilici, A., Sarıkurcu, C., Oztürk, M., Ulubelen, A. (2007). A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chem*, 103, 816–822.
147. Toure D (2015) études chimique et biologique des huiles essentielles de quatre plantes aromatiques médicinales de Côte d'Ivoire, *Thèse de doctorat, Université Felix Houphouët Boigny, Côte d'Ivoire*.
148. Tsimogiannins, D.I., Oreopoulou, V. (2006). The contribution of flavonoid C-ring on DPPH free radical scavenging efficiency. A kinetic approach for the 3', 4'-hydroxy substituted members. *Innovat Food Sci Emerg Tech*, 7, 140-146.
149. Ultee, A., Bennik, M. H. J., & Moezelaar, R. (2002). The Phenolic Hydroxyl Group of Carvacrol Is Essential for Action against the Food-Borne Pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 68(4), 1561–1568.

150. Van Acker, S., van Balen, G.P., van den Berg, D.J., van der Vijgh, W.J.F. (1996). Influence of iron chelation on the antioxidant activity of flavonoids. *Biochem. Pharmacol*, 56, 935–943.
151. Van Vuuren S.F. (2008). Antimicrobial activity of South African medicinal plants. *J.Ethnopharmacol*.119: 462-72.
152. Vermuë, M., Sikkema, J., Verheul, A., Bakker, R., & Tramper, J. (1993). Toxicity of homologous series of organic solvents for the Gram-positive bacteria *Arthrobacter* and *Nocardia* Sp. and the Gram-negative bacteria *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Sp. *Biotechnology and Bioengineering*, 42(6), 747–758.
153. Wang, L., Weller, C.L. (2006). Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science and Technology*. 17, 300-312.
154. Weber, F. J., & de Bont, J. A. M. (1996). Adaptation mechanisms of microorganisms to the toxic effects of organic solvents on membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1286, 225–245.
155. Xu, G., Ye, X., Chen, J., Liu, D. (2007). Effect of heat treatment on the phenolic compounds and antioxidant capacity of citrus peel extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 55, 330-335.
156. Xu, G.H, Chen, J.C., Zhang, Y.H., Iang, P.J., Ye, X.Q., (2008). Minerals, phenolic compounds, and antioxidant capacity of Citrus peel extract by hot water. *Food Chemistry*. 73, 1, 11-17.
157. Yao, L.H., Jiang, Y.M., SHI, J., Tomas-Barberan, F.A., Datta, N., Singanusong, R., Chen, S.S. (2004). Flavonoids in Food and their health benefits. *Plant. Food Hum. Nutr*, 59, 113-122.
158. Yeoh, S., Shi J., Langrish, T.A.G., (2008). Comparisons between different techniques for waterbased extraction of pectin from orange peels. *Desalination*. 218, 229-237.
159. Yoshida, H., Ishikawa, T., Hosoi, H., Suzukawa, M., Ayaori, M., Hisada, T., et al. (1999). Inhibitory effect of tea flavonoids on the ability of cells to oxidize low density lipoprotein. *Biochem Pharmacol*, 58 : 1695–703.
160. Younsi, F., Trimech, R., Boulila, A., Ezzine, O., Dhahri, S., Boussaid, M., & Messaoud, C. (2016). Essential oil and phenolic compounds of *Artemisia herba-alba* (Asso.): Composition, antioxidant, antiacetylcholinesterase, and antibacterial activities. *International journal of food properties*, 19(7), 1425-1438.
161. Yousfi, M., Djeridane, A., Bombarda, I., Hamia, C., Duhem, B., Gaydou, E.M. (2009). New hispolone derivative from antioxidant extracts of *Pistacia atlantica*. *Phytother. Res*, 23, 1237–1242.
162. Zhang, Y., Vareed, S.K., Nair, M.G. (2005). Human tumor cell growth inhibition by nontoxic anthocyanidins, the pigments in fruits and vegetables. *Life Sci*, 76, 1465-1472.
163. Zia-ur-Rehman. (2006). Citrus peel extract-A natural source of antioxidant. *Food Chemistry*, 99, 450-454.

## Résumé

Les composés phénoliques font l'objet de nombreux travaux, car en plus de leur utilisation dans le domaine de l'agro-alimentaire en remplaçant les antioxydants de synthèse, ils sont devenus idéaux pour le traitement des différentes infections en raison de leurs effets sur de nombreux agents microbiens. Dans ce travail, nous avons mené une synthèse bibliographique sur l'état actuel des recherches effectuées sur les effets antimicrobiens des composés phénoliques extraits à partir de quelques plantes steppiques. Cette synthèse bibliographique nous a permis d'exposer les potentialités antibactériennes de certaines plantes steppiques étudiées par les chercheurs et jugées bénéfique par la médecine traditionnelle. L'exploration des composés phénoliques pour la recherche des molécules à activité antimicrobienne semble donc être une voie intéressante pour les chercheurs dans le futur.

**Mots clés :** activité antibactérienne, composés phénoliques, plantes steppiques.

## Abstract

Phenolic compounds are the subject of much work, because in addition to their use in the food industry by replacing synthetic antioxidants, they have become ideal for the treatment of various infections due to their effects on many microbial agents. In this work, we conducted a literature review on the current state of research on the antimicrobial effects of phenolic compounds extracted from some steppe plants. This bibliographical review allowed us to expose the antibacterial potential of certain steppe plants studied by researchers and deemed beneficial by traditional medicine. The exploration of phenolic compounds for the search for molecules with antimicrobial activity therefore seems to be an interesting avenue for researchers in the future.

**Keywords:** antibacterial activity, phenolic compounds, steppe plants.

## ملخص

تعتبر المركبات الفينولية موضوع الكثير من الاعمال البحثية ، لأنها بالإضافة إلى استخدامها في صناعة المواد الغذائية من خلال استبدال مضادات الأكسدة الاصطناعية ، فقد أصبحت مثالية لعلاج الالتهابات المختلفة بسبب تأثيرها على العديد من العوامل الميكروبية. في هذا العمل ، أجرينا مراجعة للبحوث حول التأثيرات المضادة للميكروبات للمركبات الفينولية المستخرجة من بعض نباتات السهوب التي درسها الباحثون. يبدو أن استكشاف المركبات الفينولية للبحث عن جزيئات ذات نشاط مضاد للميكروبات سيكون وسيلة مثيرة للاهتمام للباحثين في المستقبل.

**الكلمات المفتاحية :** النشاط المضاد للبكتيريا ، المركبات الفينولية ، نباتات السهوب.