

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Abbès Laghrour Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Option : Biochimie appliquée

Thème :

**Evaluation *in vitro* de l'activité antibactérienne de
l'association d'antibiotique et des extraits des
plantes médicinales**

Présenté par

Abidi Asma et Haoues Soumia

Jury de soutenance

Présidente: M^{me} Arab Y.

MCB. Univ. Abbès Laghrour -Khenchela-

Rapporteur: M^{me} KaraAli W.

MCB. Univ. Abbès Laghrour - Khenchela-

Examinatrice: M^{me} Naili O.

MCB. Univ. Abbès Laghrour-Khenchela-

Année universitaire : 2019 – 2020

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force nécessaire et la patience qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail ;

Nous tenons à remercier :

- *M^{me} KARALI W. d'avoir acceptée de nous encadrer, ça sera pas suffisant pour l'exprimer toute nos reconnaissance pour la confiance et le grand soutien, pour le temps qu'elle nous a consacré toute les fois que cela était nécessaire, pour ses conseils précieux qu'elle nous a prodiguée tout le long de notre travail, et pour son aide.*
- *M^{me} ARAB Y. pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury.*
- *M^{me} NAÏLI O. qui a acceptée d'examiner notre travail.*
- *Sans oublier l'ensemble des enseignants ayant contribué à notre formation durant notre cycle d'étude.*
- *Enfin nos remerciements sont dressés plus particulièrement à nos familles et nos amies qui ont su nous soutenir, nous encourager, nous aider et nous supporter tout au long des années.*

Asma et Soumia

Dédicaces

A mes très chers parents, En témoignage de ma reconnaissance pour leur patience, leurs sacrifices et leur soutien tout au long de mes études. Qu'ALLAH leurs prête santé.

A mes deux chers frères ; KHALED et WASSIM

A mes chères sœurs ; NIHAD, CHAIMA et SELSABILE

A mon mari ; MUSTAPHA, pour son soutien et ses nombreux encouragements

Et à toute la famille ABIDI

Je dédie ce travail en témoignage de mon profond respect

Asma

Dédicaces

Je dédie ce travail :

À mon très cher père, je lui dédie avec fierté ce mémoire qui reflète le fruit de l'éducation et de l'attention qu'il m'a tant réservé, je suis très reconnaissante et j'aurai tant aimé partager la joie de ma réussite avec lui.

À ma mère, pour tous les sacrifices et leur soutien moral, avec toute mon affection et ma reconnaissance; merci maman.

À ma chère adorable et unique sœur SARA, pour leur disponibilité, leur soutien moral, leurs douces paroles et leur charmant sourire enfantine.

Merci pour votre amour sans limite.

À mon frère, pour leur soutient et leur amour.

À tous mes amis.

SOUMIA

Résumé

Dans le cadre d'une valorisation des ressources thérapeutiques naturelles des plantes médicinales, notre étude s'articule autour d'une recherche bibliographique sur l'activité antibactérienne des métabolites secondaires des plantes médicinales et une investigation des études antérieures sur l'effet synergique issu d'une interaction entre les antibiotiques et les extraits des plantes médicinales contre des souches pathogènes.

Dans cette recherche nous avons d'une part trouvé que les plantes médicinales synthétisent différents métabolites secondaires (les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins et les alcaloïdes...) douées d'une activité antibactérienne et d'autre part notre recherche montre que le traitement des différentes infections bactériennes peut se faire par la synergie ou l'utilisation combinée de l'antibiotique et les extraits des plantes par deux principaux mécanismes; la potentialisation et l'additif.

Mots clés: Activité antibactérienne, antibiotique, résistance bactérienne, synergie, métabolites secondaires, plantes médicinales

Abstract

The *in vitro* evaluation of antibacterial activity of the association between antibiotic and medicinal plants extracts

As part of a valorisation of the natural therapeutic resources of the medicinal plants, our study revolves around a literature search on the antibacterial activity of secondary metabolites of medicinal plants and an investigation in previous studies on the synergistic effect resulting from an interaction between antibiotics and the medicinal plants extracts against pathogenic strains.

In this research we found on the one hand that medicinal plants synthesize various secondary metabolites (polyphenols, flavonoids, tannins and alkaloids...) which exhibited antibacterial activity. In the other hand our research showed that the treatment of different bacterial infections can occur by synergy between the antibiotic and plant extracts by two main mechanisms; the potentiation and the additive.

Keywords: Antibacterial activity, antibiotic, bacterial resistance, synergy, secondary metabolites, medicinal plants

ملخص

في إطار إضفاء قيمه للمصادر اعلاجية الطبيعية للنباتات الطبية ، اقتصر عملنا حول إجراء بحث نظري يخص النشاط المضاد للبكتيريا لمستقلبات الايض الثانوي للنباتات الطبية وكذا القيام بالتقصي في دراسات سابقة حول التأثير التآزري المضاد للسلاات الميكروبية لكل من المضادات الحيوية و مستخلصات النباتات الطبية.

في هذا البحث وجدنا من جهة ان النباتات الطبية تركب العديد من مستقلبات الأيض الثانوي (متعدد الفينولات، الفلافونويدات، التانين و القلويدات... الخ) التي تمتلك خواص مضادة للبكتيريا، و من جهة أخرى أظهر بحثنا أن علاج مختلف العدوى البكتيرية يمكن أن يحدث عن طريق التأثير التآزري أو الاستعمال المشترك للمضادات الحيوية و المستخلصات النباتية بواسطة أليتين رئيسيتين؛ التأثير بزيادة النشاط و التأثير التكميلي.

الكلمات المفتاحية : نشاط مضاد للبكتيريا ، مضاد حيوي ، مقاومة بكتيرية ، تآزر، مستقلبات الايض الثانوي ، نباتات طبية

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribo-nucléique.

AHA : *Artémisia herba alba*

AMP : Adénosine MonoPhosphate.

ARN : Acide ribonucléique.

ATM : Aztréonam.

ATCC : American type culture collection = Collection américaine des cultures type.

C : Chloramphénicol.

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CIP : Ciprofloxacine.

CMB : Concentration minimale bactéricide.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CS : Colistine.

CTX : Céfotaxime.

DHF : Dihydrofolate.

DHP : Dihydroptéroate.

E : Erythromycine.

E.coli : *Escherichia coli*.

EMR : Extrait méthanolique des racines.

FA : Acide Fusidique.

FOS : Fosfomycine.

FOX : céfoxitine.

G : Gentamicine.

IM : Intramuscular.

IV : Intraveineux.

IPM : Imipénème.

K : Kanamycine.

NA : Acide Nalidixique.

NAG : Acide N-acétylglucosamine.

NAM : Acide N-acétylmuramique.

NO : Norfloxacin.

MUV : *Marrubium vulgare*

OH : Groupement hydroxyle

OH : Oxygène et hydrogène

OX : Oxacilline.

P : Benzylpénicilline.

PABA : Paraaminobenzène Sulfonique ou Acide Paraaminobenzoïque.

PIP : Pipéracilline.

PCR : Polymerase Chain-Reaction.

% PI : Pourcentage d'Inhibition.

PPI : Pinus pinaster

PT : Pristinamycine.

RA : Rifampicine.

SE : *Salmonella Enteritidis*.

THF : Tétrahydrofolate.

TIC : Ticarcilline.

VA : Vancomycine.

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1. Structure chimique du phénol simple et différents acidesphénoliques..... | 5 |
| Figure 2. Structure de base des flavonoïdes..... | 6 |
| Figure 3. Structure chimique d'un tannin hydrolysable (a)et d'un tannin condensé (b)..... | 11 |
| Figure 4. Structure de base des terpénoïdes..... | 15 |
| Figure 5. Structure chimique de saponine de soja | 17 |
| Figure 6. Mode d'action des antibiotiques avec : dihydroptéroate (DHP) ; dihydrofolate (DHF) ; tétrahydrofola..... | 27 |
| Figure 7. Différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques chez les bactéries | 32 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Principales classes des polyphénols | 4 |
| Tableau 2. Principales classes des flavonoïdes..... | 7 |
| Tableau 3. Activités biologiques des polyphénols..... | 11 |
| Tableau 4. Principales classes des alcaloïdes..... | 14 |
| Tableau 5. Activités biologiques des alcaloïdes..... | 14 |
| Tableau 6. Différentes classes desterpénoïdes..... | 16 |
| Tableau 7. Activités biologiques des terpénoïdes..... | 16 |
| Tableau 8. Activités biologiques des saponines..... | 18 |
| Tableau 9. Principales familles ou classes des antibiotiques..... | 21 |

Table des matières

| | |
|--------------------------------|------------|
| Résumé..... | I |
| Abstract..... | II |
| ملخص..... | III |
| Liste d'abrviation..... | IV |
| Liste des figures..... | V |
| Liste des tableau..... | V |
| Introduction..... | 1 |

Chapitre I. Métabolite secondaire

| | |
|---|-----------|
| I. Polyphénols..... | 3 |
| I.1. Définition..... | 3 |
| I.2. Classification et structure..... | 4 |
| I.2.1. Phénols et acides phénoliques..... | 5 |
| I.2.2. Flavonoïde..... | 5 |
| I.2.3. Tannins..... | 10 |
| I.2.3.1. Tannins hydrolysables..... | 10 |
| I.2.3.2. Tannins condensés..... | 10 |
| I.3. Activités biologiques des polyphénols..... | 11 |
| II. Alcaloïdes..... | 13 |
| II.1. Définition..... | 13 |
| II.2. Classification et structure..... | 13 |
| II.3. Activités biologiques des alcaloïdes..... | 14 |
| III. Terpénoïdes..... | 15 |
| III.1. Définition..... | 15 |
| III.2. Classification et structure..... | 15 |

| | |
|---|-----------|
| III.3. Activités biologiques des terpénoïdes..... | 16 |
| IV. Saponines..... | 16 |
| IV.1. Définition..... | 16 |
| IV.2. Classification et structure..... | 17 |
| IV.3. Activités biologiques des saponines..... | 17 |

Chapitre II. . Activité antibactérienne

| | |
|--|-----------|
| I. Infections bactériennes..... | 18 |
| I.1. Etapes d'une infection bactérienne..... | 18 |
| I.2. Diagnostic des infections bactériennes..... | 19 |
| II. Agents antibactériens..... | 20 |
| II.1. Antibiotiques | 21 |
| II.2. Agents antibactériens naturels..... | 24 |
| II.2.1. Polyphénols..... | 25 |
| II.2.2. Alcaloïdes..... | 26 |
| III. Mécanisme d'action des agents antibactériens | |
| III.1. Mécanismes d'actions des antibiotiques..... | 26 |
| III.2. Mécanismes d'actions des agents naturels..... | 28 |
| III.2.1. Mécanisme d'action des polyphénols..... | 28 |
| III.2.2. Mécanisme d'action des alcaloïdes..... | 29 |

Chapitre III. Resistance des bactéries aux antibiotiques

| | |
|--|----|
| I. Résistance naturelle | 30 |
| II. Résistance acquise..... | 31 |
| II.1. Mutation chromosomique (évolution verticale)..... | 31 |
| II.2. Résistance par acquisition des gènes transférés (évolution horizontale)..... | 31 |

Chapitre IV. Interactions entre un antibiotique et un agent naturel

(La synergie)

**Chapitre V. Etudes antérieures sur l'activité antibactérienne des extraits des plantes
combinées aux antibiotiques**

Chapitre VI. Discussion

Conclusion générale et présepectives41

Référeces bibliographiques

Depuis longtemps, les plantes ont été une source d'inspiration pour les nouveaux composés médicamenteux. Presque toutes les civilisations et les cultures de l'antiquité ont dépendu entièrement ou partiellement de la phytothérapie en raison de leur efficacité, l'accessibilité, la disponibilité et la faible toxicité (**Djoudi, et al., 2017**).

La phytothérapie a poussé les chercheurs à étudier les activités pharmacologiques des différents métabolites végétaux pour confirmer ses propriétés thérapeutiques d'une part et d'autre part pour identifier les principes actifs à l'origine de ces vertus et par conséquent l'usage de ces médicaments naturels dans les systèmes de soins primaires (**Lemaoui, 2011**).

Les substances naturelles connaissent un intérêt croissant dans le domaine pharmaceutique. Sachant que 60% à 70% des médicaments antibactériens sont des substances d'origine naturelle, et près de 25% des prescriptions sont à base de plantes. De même, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (2008), plus de 80% de la population mondiale utilisent les plantes médicinales pour traiter plusieurs maladies (**Pierangeli et al., 2009**).

De nombreuses études ont démontré que l'activité antibactérienne des extraits des plantes est en relation directe avec la composition et la concentration en composés actifs, le type de microorganismes cibles, les conditions et les méthodes de traitement. De plus le phénomène de résistance bactérienne est connu chez toutes les familles d'antibiotiques et touche presque toutes les espèces bactériennes (**Labioud, 2016**).

L'Algérie, pays connu par ses ressources naturelles, dispose d'une flore singulièrement riche et variée. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% endémique et appartenant à plusieurs familles botaniques (**Gaussen, 1982**).

Dans ce travail, on a visé de démontrer la richesse des plantes en métabolites secondaires tels que ; flavonoïdes, flavonols, tannins, alcaloïdes, et en terpénoïdes, et déterminer *in vitro* l'activité antibactérienne de l'association d'antibiotique et des extraits des plantes médicinales contre les souches pathogènes.

Dans notre recherche nous aborderons une étude bibliographique qui regroupe six chapitres dont le premier est consacré aux métabolites secondaires, le deuxième chapitre concerne l'activité antibactérienne, le troisième chapitre c'est une étude de mécanisme d'action des agents antibactériens, le quatrième chapitre une interaction entre l'antibiotique et l'agent naturel, le cinquième chapitre une investigation des études antérieures sur l'activité antibactérienne des extraits des plantes combinées aux antibiotiques, et le dernier chapitre c'est une discussion.

Les plantes produisent un grand nombre des métabolites secondaires, d'une variété structurale extraordinaire souvent complexe (**Khiri et Lalaoui, 2007**).

La variation des conditions écologiques, édaphiques et climatiques, interactions entre les végétaux, entre les végétaux et les animaux sont des facteurs qui peuvent stimuler la production des métabolites secondaires. La concentration des ces derniers variée selon l'espèce, l'âge de la plante, la saison et la partie de la plante (**Aneb, 2017**).

Les métabolites secondaires ne sont pas produits directement lors de la photosynthèse mais résultent de réactions chimiques ultérieures. Ces composés sont localisés dans les vacuoles (flavonoïdes, alcaloïdes), dans des organites spéciaux tels que chloroplastes (avec la chlorophylle), chromoplastes (caroténoïdes) (**Khiri et Lalaoui, 2007**).

Les métabolites secondaires sont classés en plusieurs grands groupes : parmi ceux-ci, les composés phénoliques, les terpénoïdes et les alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activité biologique (**Bouزيد, 2009**).

I. Polyphénols

I.1. Définition

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 benzoïques et cinnamiques (**Benhammou, 2012**).

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des métabolites secondaires largement répandues dans le règne végétal étant trouvés dans tous les fruits et les légumes. Ces composés sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varie entre les différents tissus. Plus de 8000 structures ont été identifiées (Waksmundzka-Hajnos et Sherma, 2011). La nature et la fonction des composés phénoliques s'accumulant dans les plantes sont variables (**Hoffmann, 2003**).

I.2. Classification et structure

Plusieurs classifications des composés phénoliques basées sur des critères différents ont été proposées :

- Selon le nombre de noyaux aromatiques qu'ils contiennent, et la nature de leur squelette carboné, les classes majeures des polyphénols sont : acides phénoliques (C6C3), flavonoïdes (C6-C3-C6), stilbènes (C6-C2-C6) et lignanes (C6-C3-C3C6) (Scalbert, 1999 ; Scalbert et Williamson, 2000 ; Garry et al., 2003 ; Manach et al., 2004 ; Horcajada, 2006).
- Selon le nombre d'atomes du carbone dans le squelette de base, la classification des polyphénols est la suivante (tableau 1) :

Tableau1. Principales classes des polyphénols (Bravo, 1998 ; Urquiaga et Leighton, 2000).

| Nombre d'atomes de C | Le squelette de base | Classe |
|----------------------|-------------------------------------|---|
| 6 | C6 | Phénols Simple Benzoquinones |
| 7 | C6-C1 | Acides phénoliques |
| 8 | C6-C2 | acetophenones Tyrosine derivatives Acide Phenylacetique |
| 9 | C6-C3 | Acide Hydroxycinnamique Phenylpropenes Coumarines Isocoumarines Chromones |
| 10 | C6-C4 | Naphthoquinones |
| 13 | C6-C1-C6 | Xanthonnes |
| 14 | C6-C2-C6 | Stilbenes Anthraquinones |
| 15 | C6-C3-C6 | Flavonoids Isoflavonoids |
| 18 | (C6-C3)2 | Lignans Neolignans |
| 30 | (C6-C3-C6)2 | Biflavonoids |
| N | (C6-C3) n (C6) n (C6-C3-C6) n | Lignins Catéchol mélanines Flavolans (Tannins condenses |

I.2.1. Phénols et acides phénoliques

Les phénols simples sont rares dans la nature (catéchol, phloroglucinol ...) (**Krief, 2003**).

Les acides phénoliques sont tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique (**Samadi, 2000**). Deux classes d'acides phénoliques peuvent être distinguées: les dérivés de l'acide benzoïque (composés en C₆C₁) tels que l'acide gallique élément constitutif des tanins hydrolysables ou les dérivés de l'acide cinnamique (composés en C₆-C₃) comme l'acide caféique qui sont souvent estérifiés (figure 1) (**Samadi, 2000 ; Scalbert et Gary, 2000 ; Garry et al., 2003 ; Krief, 2003**).

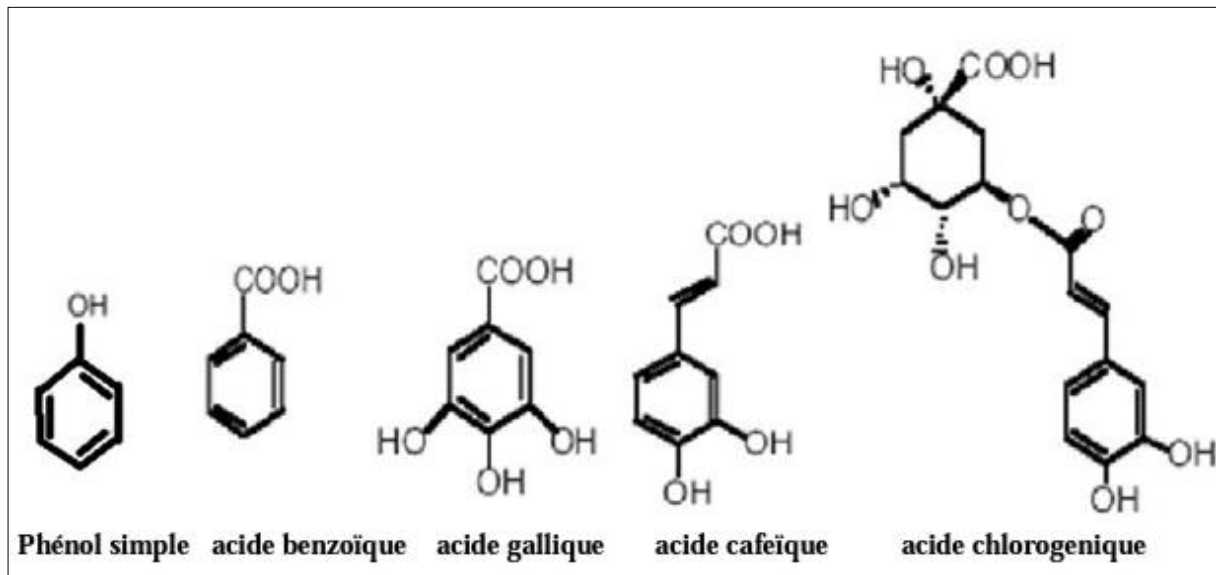


Figure 1. Structure chimique du phénol simple et différents acides phénoliques (**Krief, 2003**).

I.2.2. Flavonoïdes

Le terme flavonoïdes désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols (**Marfak, 2003**).

Ils peuvent être considérés parmi les agents responsables des couleurs de plante à côté des chlorophylles, caroténoïdes et bétalaïnes (**Ladhem, 2016 ; Zarrouki, 2009**).

On trouve les flavonoïdes, d'une manière générale, dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits.

Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux (Zerargui, 2015).

Les flavonoïdes ont une structure de C₆-C₃-C₆ à poids moléculaire faible. D'une autre manière, ce sont des polyphénols complexes dont la structure est constituée de deux noyaux aromatiques (noyaux A et B) et d'un hétérocycle oxygéné (cycle C). Ce sont des dérivés du noyau flavane (noyau de base) portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides (figure 2). (Ladhem, 2016).

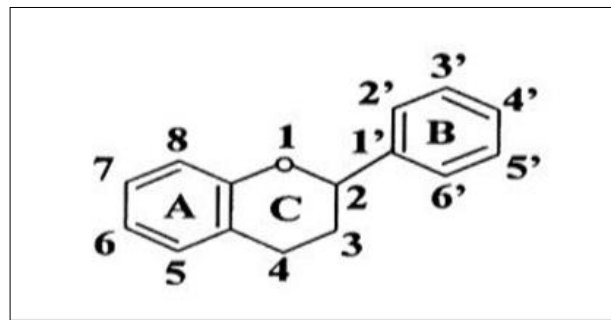
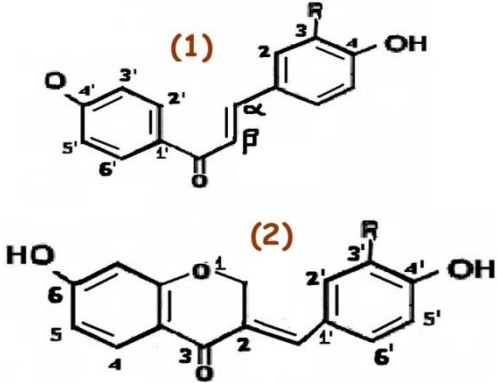
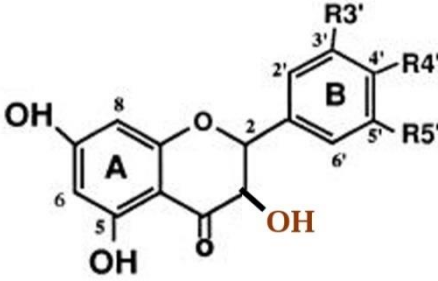
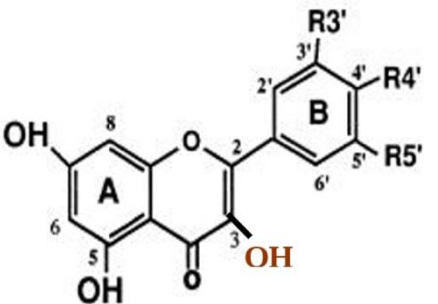


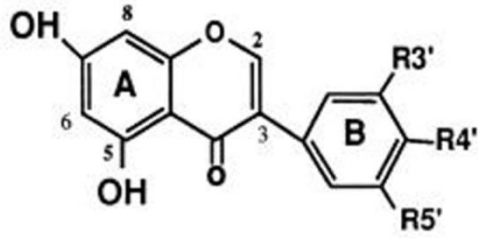
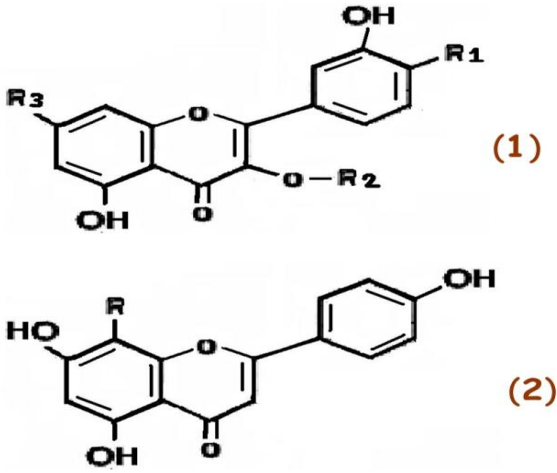
Figure 2. Structure de base des flavonoïdes (Marfak, 2003).

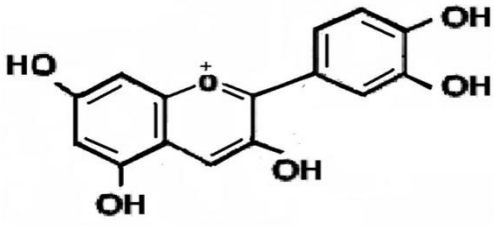
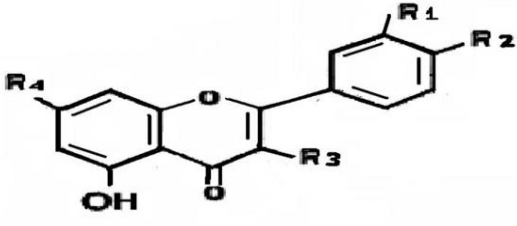
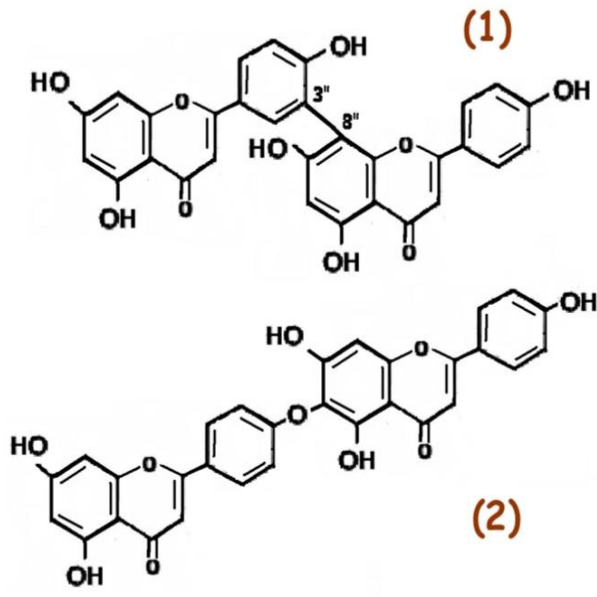
Les composés de chaque classe se distinguent entre eux par le nombre, la position et la nature des substituant (groupements hydroxyles, méthoxyles et autres. . .) sur les deux cycles aromatiques A et B (Heim et al., 2002).

De point de vue structurel, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules selon le degré d'oxydation et la nature des substituant portés sur le cycle C (Pietta, 2000), 14 groupes différents ont été identifiés dont six groupes sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés ; flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, flavonols et anthocyanidines (Tableau 2) (Heim et al., 2002 ; Hendrich, 2006).

Tableau 2. Principales classes des flavonoïdes

| Classes | Structures chimiques | Caractéristiques |
|---|---|--|
| <p>Chalcones et Aurones</p> |  <p>(1)</p> <p>(2)</p> | <p>-Chalcones (1): présentent un chaînon tricarboné cétonique α-β-insaturé. (Markham, 1982).</p> <p>-Aurones(2): l'hétérocycle comprend deux atomes de carbone (Harbone, 1994).</p> |
| <p>Flavanones et Flavanonols</p> |  | <p>-Flavanones et Flavanonols : Caractérisés par l'absence de la double liaison C2-C3 (Lee et al., 1994).</p> <p>-Les Flavanonols diffèrent des flavanones par la présence de groupement hydroxyles en C3 (Pierpoint, 1986).</p> |
| <p>Flavones et Flavonols</p> |  | <p>-Flavones et Flavonols : caractérisés par la présence de la double liaison C2-C3 (Formica et Regelson, 1995).</p> <p>-Flavonols: possèdent en plus un groupement hydroxyle en C3 (Formica et Regelson, 1995).</p> |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Iso flavonoïdes</p> |  | <p>-Iso flavonoïdes: caractérisés par un enchainement en C15.mais qui est ici réarrangé selon un motif 1,2-diphényl propanique (Bruneton, 1993). -Dérivés par cyclisation des chalcones dans lesquels le noyau B est lié au C3 du noyau C (Hahlbrock, 1981).</p> |
| <p>Hétérosides flavonoïdiques</p> |  <p>(1)</p> <p>(2)</p> | <p>-Hétérosides Flavonoïdiques: Divisés en Flavonoïdes - Oglycosides et flavonoïdes - Cglycosides.</p> <p>- Flavonoïdes-O-glycosides (1): un ou plusieurs groupements hydroxyles sont liés à un ou plusieurs sucres par une liaison acide labile. Le sucre est habituellement un glucose, un galactose ou un rhamnose.</p> <p>- Flavonoïdes -C-glycosides (2): la liaison s'établit entre le C1 du sucre et le C6 ou C8 du flavonoïde (Belkhiri, 2009).</p> |

| | | |
|------------------------------------|--|--|
| <p>Anthocyanidine</p> |  | <p>Anthocyanidines : Possèdent un hétérocycle de type benzopyroxonium à oxygène tétravalent .Ils sont responsables de la couleur rouge, bleu et pourpre des fruits (Belkhir, 2009).</p> |
| <p>Flavonoïdes sulfatés</p> |  <p style="text-align: center;">$R_1=R_2=R_3=R_4=OSO_3$</p> | <p>Flavonoïdes sulfatés : flavonoïdes hydrosolubles, caractérisés par la présence de 1 à 4 résidus sulfates liés aux groupement hydroxyles du phénol ou du sucre (Vanin et al., 1987).</p> |
| <p>Bi flavonoïdes</p> |  | <p>- Bi flavonoïdes : résultent de la condensation de deux flavonoïdes par des liaisons de type carbone-carbone (1) ou de type éther (2). Ils peuvent être résulte ou non de même type (biflavone, biflavonone, flavone-flavonone) (Belkhir, 2009) .</p> |

I.2.3. Tannins

Les tannins sont des composés polyphénoliques, solubles dans l'eau mais leur solubilité varie selon le degré de polymérisation. Ils sont solubles aussi dans les alcools et l'acétone. Leurs poids moléculaires sont très élevés (500-3000 Daltons) (**Zarrouki, 2009**).

La caractéristique la plus déterminante des tannins est leur capacité de former des complexes (par précipitation) avec les polymères naturels comme les protéines nutritives, les enzymes digestives, les polysaccharides (l'amidon, la cellulose, l'hémicellulose...etc.), les lipides, les acides nucléiques et les acides aminés. De plus, ils sont capables de capter les ions métalliques et particulièrement le fer, les alcaloïdes et les métaux lourds (**Bruneton, 1993**).

Les deux principaux groupes basés sur des différences structurales sont :

I.2.3.1. Tannins hydrolysables

Les Tannins hydrolysables donnent par hydrolyse un ose et un nombre variable des molécules d'acides phénolique, acide gallique ou acide ellagique (**Zarrouki, 2009**).

Sont des esters de glucose, c'est-à-dire un noyau central de glucose (dans certain cas des polysaccharides ont été identifiés) sur lequel se fixent au moyen d'une liaison ester, des acides : acide gallique pour le groupe des gallotannins, l'acide hexahydroxydiphénique (ou ellagique) pour le groupe des ellagitannins. Leurs hydrolyses par des acides, des bases ou certains enzymes libère le glucose ainsi que les acides galliques ou phénoliques liés. Ils n'existent que chez les dicotylédones (**Bouزيد, 2009 ; Zarrouki, 2009**).

I.2.3.2. Tannins condensés

Appelés aussi proanthocyanidines, les tanins condensés sont des polyphénols de masse molaire élevée. Ils résultent de la polymérisation autooxydative ou enzymatique des unités de flavan-3,4-diols liées majoritairement par les liaisons C4-C8 (parfois C4-C6) des unités adjacentes, et se nomment ainsi proanthocyanidines de type B. Lorsque la condensation se produit entre les unités adjacentes par la liaison C4-C8 et par une liaison d'éther additionnelle entre C2 et C7, les proanthocyanidines sont dits de type A (**Wollgast et al., 2000**).

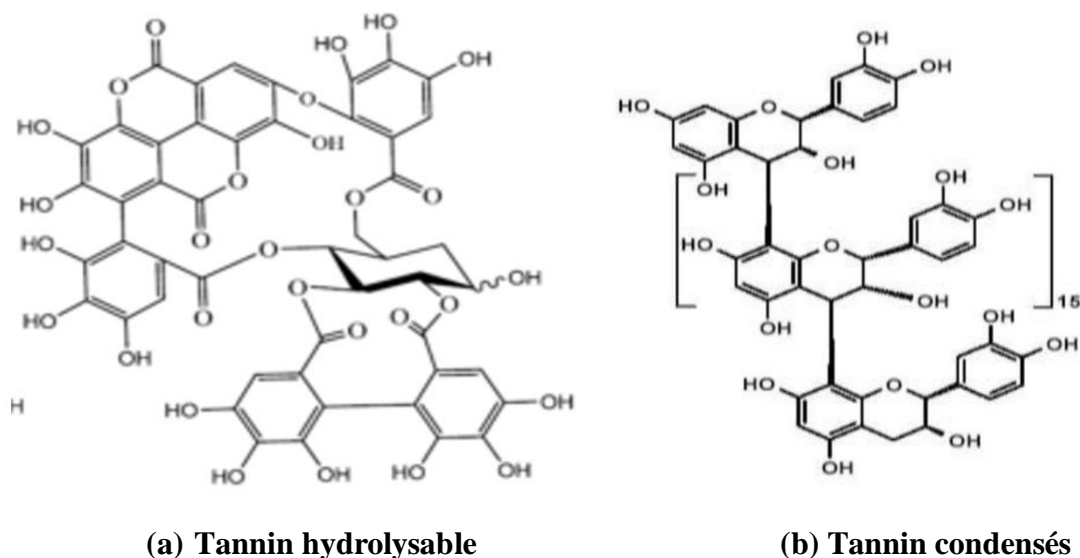


Figure 3. Structure chimique d'un tannin hydrolysable (a) et d'un tannin condensé (b) (Chaouche, 2014 ; Djefjel, 2017).

I.3. Activités biologiques des polyphénols

Les activités biologiques de principales classes des polyphénols sont représentées dans le tableau 3 :

Tableau 3. Activités biologiques des polyphénols

| Composant phénolique | Activité biologiques | Références |
|----------------------|---|---------------------------------|
| Acide phénolique | Antibactériennes Antifongiques Antioxydants | Badereddine et al., 2014 |
| | Antiulcéreuses Antiparasitaires | Nsemi Muanda, 2010 |
| | Anti tumorales Antiparasitaires Antibactériennes Anti-inflammatoires Analgésiques Hypotenseurs Antivirales Diurétiques Antioxydants | Nsemi Muanda, 2010 |

| | | |
|-------------|--|-----------------------------|
| | Antithrombotique Anti-allergique Anticarcinogène | |
| | Anti-ulcère | Yezza et al., 2014 |
| | Antispasmodiques | Hamza et al., 2015 |
| Flavonoïdes | Anti-hépatotoxique Activité hypocholestérolémiante Activité antidiabétique Activité antimitotique Activité anxiolytique | Zoughlache, 2009 |
| | Activités estrogéniques Anti-estrogéniques Activité sur les maladies neuro-dégénératives Activité insecticide | Morel, 2011 |
| | anti-influenza | Khaldi, 2015 |
| | Vasodilatateur | Tigrine, 2014 |
| Tannins | Anticoagulants Antioxydants Inductrice de l'apoptose Anti diarrhéiques Anti tumorales Immunostimulants Antimutagènes Anti hypertensives Antiinflammatoires Antivirales Antibactériennes Antifongiques | Biaye, 2002 |
| | antiulcéreuses stabilisation du collagène | Hamza et al., 2015 |
| | Cicatrisants | Aissous et al., 2016 |

II. Alcaloïdes

II.1. Définition

Les alcaloïdes sont des substances organiques d'origine végétale, azotées et à caractère alcalin. Bien que beaucoup d'entre eux soient toxiques (comme la strychnine ou l'aconitine), certains sont employés dans la médecine pour leurs propriétés biologiques. La morphine a été le premier alcaloïde isolé dans l'opium .

Les autres alcaloïdes plus connus sont : la colchicine, l'atropine, le tubocurarine, la théine, la cocaïne, la mescaline, l'acide lysergique et l'aconitine. Les pyrazoles forment un groupe d'alcaloïdes contenant deux atomes d'azote dans le noyau aromatique, ceux-ci ne sont pas d'origine naturelle (Bruneton, 1999 ; Zenk et Juenger, 2007).

II.2. Classification et structure

Les alcaloïdes sont des composés organiques naturels hétérocycliques avec un atome d'azote comme hétéroatome. Leurs structures moléculaires sont complexes, plus ou moins basiques et douées des propriétés physiologiques prononcées même à faible dose (**Zenk et Juenger, 2007**). Ils constituent un des groupes de métabolites secondaires contenant plus de 10000 à 12000 différentes structures (**Stöckigt et al., 2002**) :

➤ Selon l'origine biosynthétique

On distingue trois types d'alcaloïdes :

- **Alcaloïdes vrais** : d'après certains auteurs, ils sont issus seul règne végétal. Ils existent à l'état de sels et l'on peut ajouter qu'ils sont bio synthétiquement formés à partir d'un acide aminé (**Bruneton, 1999**).
- **Pseudo-alcaloïdes** : ils représentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ne sont pas dérivés des acides aminés (**Bruneton, 1999**).
- **Proto-alcaloïdes** : se sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocyclique ; ils ont une réaction basique et sont élaborés *in vivo* à partir d'acides aminés (**Bruneton, 1999**).

➤ Selon leur composition chimique et structure moléculaire (Tableau 4)

Tableau 4 : Principales classes des alcaloïdes (Aref M et Heded M (2015)).

| Groupes | Exemples | Référence |
|---------------------------------------|---|-----------------------------------|
| Phénylalanines | Capsaïcine chez piment Colchicine chez colchique | Aref et Heded, 2015 |
| Alcaloïdes isoquinoléiques | Morphine, éthylmorphine, codéïne et papavérine | |
| Alcaloïdes quinoléiques | Quinine | Djafri R et Sadjji S, 2013 |
| Alcaloïdes pyridiques et pipéridiques | Ricinine chez ricin | Aref et Heded, 2015 |
| Alcaloïdes dérivés du tropane | Scopolamine et atropine chez la belladone | |
| Alcaloïdes stéroïdes | Racine de vératre, douce-amère ou aconite (aconitine) | |

II.3. Activités biologiques des alcaloïdes

Les activités biologiques des alcaloïdes sont représentées dans le tableau 5 :

Tableau 5. Activités biologiques des alcaloïdes

| Métabolites secondaires | Activités biologiques | Références |
|-------------------------|--|----------------------------|
| Alcaloïdes | Anti tumoraux Antiparasitaire Anticancéreuses | Iserin et al., 2007 |
| | Sympathomimétiques (Ephédrine) Anti cholinergiques (Atropine) Anesthésiques locaux (Cocaïne) Antipaludique (Quinine). | Kansole, 2009 |

III. Terpénoïdes

III.1. Définition

Les terpénoïdes constituent un vaste groupe de métabolites secondaires, ils sont des hydrocarbures naturels, de structure cyclique ou de chaîne ouverte (Hellal, 2011).

En effet les plantes synthétisent plus de vingt deux mille dérivés isopréniques qui possèdent des structures, des propriétés physiques et chimiques et activités biologiques très diverses

(Conolly, 1992). Ils répondent dans la plupart de cas à la formule générale $(C_5H_8)_n$ (Seenivasan, 2006) c'est-à-dire leur particularité structural la plus importante est la présence dans leur squelette d'unité isoprénique à 5 atomes de carbone (Hernandez-Ochoa, 2005).

III.2. Classification et structure

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte : leur formule brute est $(C_5H_x)_n$ dont le x est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule et on peut prendre des valeurs de 1 à 8 sauf dans les polyterpènes qui comprennent plus de cent unités isopréniques. La molécule de base est l'isoprène de formule. (figure4). Le terme terpénoïde désigne un ensemble de substances présentant le squelette terpénique avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone, etc.) (Benaissa, 2011).

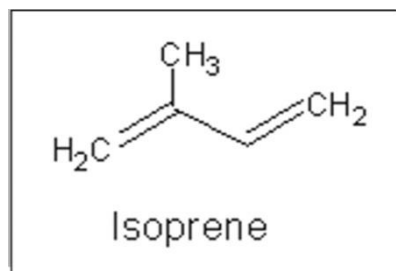


Figure 4. Structure de base des terpénoïdes (Benaissa, 2011)

La classification des terpénoïdes est basée sur le nombre de répétition de l'unité de base isoprène (tableau6).

Tableau 6. Différentes classes des terpénoïdes (Benaissaa, 2011)

| Terpènes | Unités isopréniques | Atomes de carbones |
|--------------|---------------------|--------------------|
| Monoterpènes | 2 | 10 |

| | | |
|----------------|------|------|
| Sesquiterpènes | 3 | 15 |
| Diterpènes | 4 | 20 |
| Sesterpenes | 5 | 25 |
| Triterpènes | 6 | 30 |
| Caroténoïdes | 8 | 40 |
| Caoutchouc | >100 | >500 |

III.3. Activités biologiques desterpénoïdes

Les activités biologiques des terpénoïdes sont représentées dansle tableau 7 :

Tableau 7. Activités biologiques des terpénoïdes

| Métabolites secondaires | Activités biologiques | Références |
|-------------------------|--|---|
| Terpénoïdes | Anesthésiques Antihistaminiques (Allergies) Antirhumatismaux Diurétiques (β -eudesmol) Insecticides Analgésiques Antibiotiques Antiinflammatoires Anticancéreux | Hsiou Y, 2000 Velickovic, 2003 |

IV. Saponines

IV.1. Définition

Les saponines constituent une importante classe de métabolites secondaires d'origines végétale, La structure chimique des saponines est constituée d'un groupe aglycone de nature triterpéniques ou stéroïdique et d'une ou plusieurs chaînes glycosidiques. Les saponines doivent leur nom au mot latin « sapo » qui signifie mousse, au fait qu'elles peuvent former une mousse

stable dans des solutions aqueuses. Elles sont rencontrés chez de nombreux végétaux (Saponaria, Quinoa...etc) sous forme d'hétérosides (saponosides) (Bechlem, 2018).

IV.2. Classification et structure

Une saponine se forme généralement d'une partie aglycone appelée la génine, une partie osidique et des acides organiques. Au niveau structural, les saponines sont classées en deux groupes en fonction de la nature de leur génine pouvant être de type stéroïdique ou triterpénique (Bruneton, 1999).

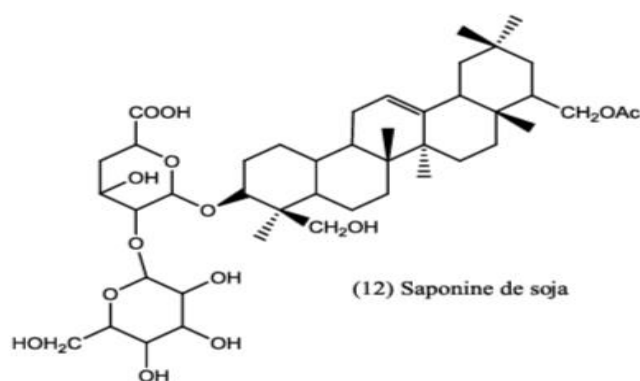


Figure 5. Structure chimique de saponine de soja (François Nsemi, 2010)

IV.3. Activités biologiques des saponines

Tableau 8 : Activités biologiques des saponines

| Métabolites secondaires | Activités biologiques | Références |
|-------------------------|---|-----------------------|
| Saponines | Activité antibactériennes Activités antiparasitaires | Delmas et al., 2000 |
| | Activité anti-inflammatoires | Speroni et al., 2005 |
| | Activité anti tumoraux Activités Cytotoxiques | Yu et al., 2002 |
| | Activité Anti-oxydantes | Gulcin et al., 2004 |
| | Hémolytiques | Seeman et Cheng, 1973 |
| | Molluscicides | Huang et al., 2003 |

A l'heure actuelle, le phénomène de résistance bactérienne est connu pour toutes les familles d'antibiotiques. Il concerne toutes les espèces bactériennes qui pourront développer des mécanismes différents selon leur sensibilité initiale et leurs capacités à exprimer les diverses résistances d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent une source d'inspiration de nouveaux médicaments à base de plante (**Beddou, 2015**).

I. Infections bactériennes

Une infection bactérienne est un ensemble de troubles qui résultent de la pénétration d'une bactérie pathogène dans un organisme. Elle peut être :

- Locale, lorsqu'elle se manifeste uniquement au niveau où les germes ont pénétré ;
- Générale, lorsqu'un germe franchit les barrières opposées par l'organisme à son entrée (peau, muqueuses) ou au niveau des ganglions, il pénètre dans le sang et se dissémine par celui-ci dans tout l'organisme ;
- Focale : c'est l'infection en foyer dans les tissus ou organes où les germes sont apportés par la circulation sanguine. (**Pocidalò et al., 1989 ; Marc et al., 2001**).

Il existe différents agents infectieux classés dans différentes catégories telles que :

- Les bactéries ;
- Les virus ;
- Les champignons ;
- Les parasites.

Tous les micro-organismes n'ont pas les mêmes capacités à provoquer des infections, certains étant pratiquement toujours associés à des manifestations cliniques (maladies) alors que d'autres ne provoquent qu'exceptionnellement des maladies. Les maladies infectieuses étaient dominées par les maladies contagieuses épidémiques ou endémiques à morbidité et/ou mortalité élevées (**Petignat et al., 2006**).

I.1. Etapes d'une infection bactérienne

Dans une maladie bactérienne, les étapes obligatoires d'une infection sont :

1. Le maintien d'un réservoir (Un endroit de vie avant et après l'infection) ;
2. La transmission de la bactérie à l'hôte convenable ;
3. La fixation à et /ou la colonisation de l'hôte ;

4. La multiplication dans ou sur l'hôte ;
5. La résistance aux mécanismes de défense de l'hôte ;
6. L'interférence avec les activités physiologiques de l'hôte pour les altérer et provoquer par la suite la maladie ;
7. Quitter l'hôte et retourner au réservoir pour atteindre un nouvel hôte.

Les 5 premiers facteurs influencent les pouvoirs infectieux et invasif. Le pouvoir toxigène joue un rôle majeur dans le sixième (**Prescott, 2003**).

I.2. Diagnostic des infections bactériennes

Le moment et la précision du diagnostic sont d'une importance cruciale. Les laboratoires de microbiologie clinique utilisent des méthodes nouvelles comme la polymérase chain-reaction (PCR) ou l'analyse de l'acide nucléique qui remplacent les méthodes anciennes d'identification, car sont plus précises et plus rapides. Dès son arrivée au laboratoire, l'échantillon est mis en culture en vue de l'identification des organismes par différentes techniques. Après l'isolement, les échantillons sont employés dans des tests de sensibilité afin de déterminer la méthode de contrôle la plus efficace. Les ordinateurs en microbiologie clinique peuvent accélérer l'identification des organismes pathogènes et la transmission des résultats au médecin (**Prescott, 2003**).

II. Agents antibactériens

Un agent antibactérien désigne tout facteur qui contrôle le développement d'une population bactérienne. Il est dit « bactériostatique » lorsqu'il crée un état d'inhibition momentanée de la multiplication bactérienne ou dit « bactéricide » lorsqu'il détruit totalement les bactéries (**Hardy, 2002**).

On distingue trois catégories des agents antibactériens : agents physiques, agents chimiques, agents chimio-thérapeutiques (**Benkhaled et al., 2013**), et agents naturels (**Boussoualim, 2014**).

II.1. Antibiotiques

Les antibiotiques sont, par définition, « des produits microbiens, ou leurs dérivés, capables de tuer 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 (Elodie, 2010).

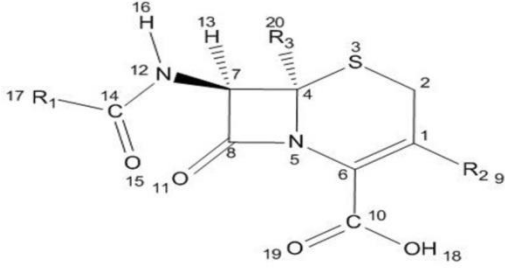
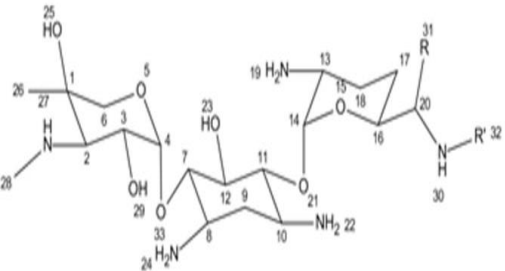
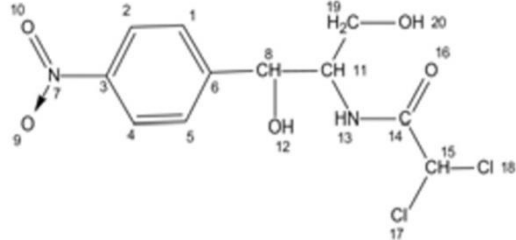
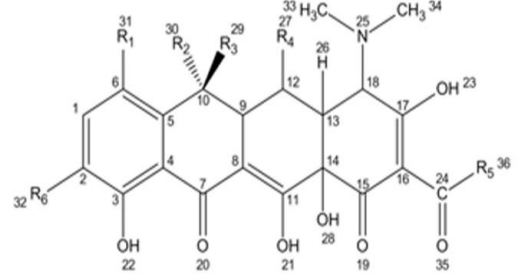
L'étendue de l'activité antibactérienne d'un antibiotique définit son spectre d'action. Plus un antibiotique agit sur des espèces bactériennes différentes, plus son spectre est large (Elodie, 2010).

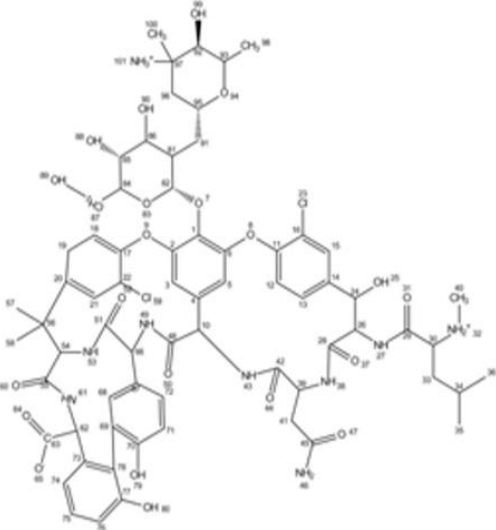
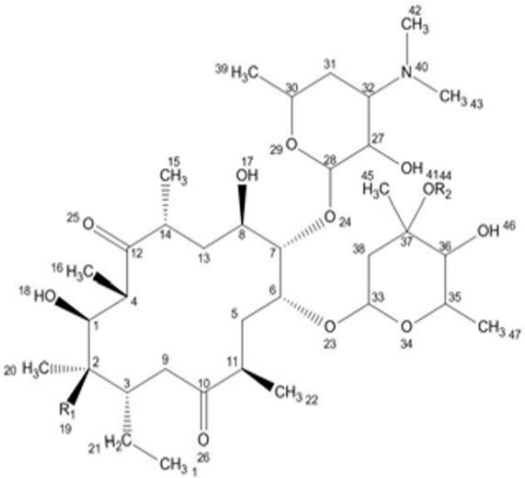
L'administration d'antibiotiques bactériostatiques suffit généralement pour arrêter un processus infectieux, le système immunitaire de l'hôte se chargeant d'éliminer les bactéries restantes. Cependant, chez les sujets immunodéprimés, le recours à un antibiotique bactéricide est recommandé (Elodie, 2010).

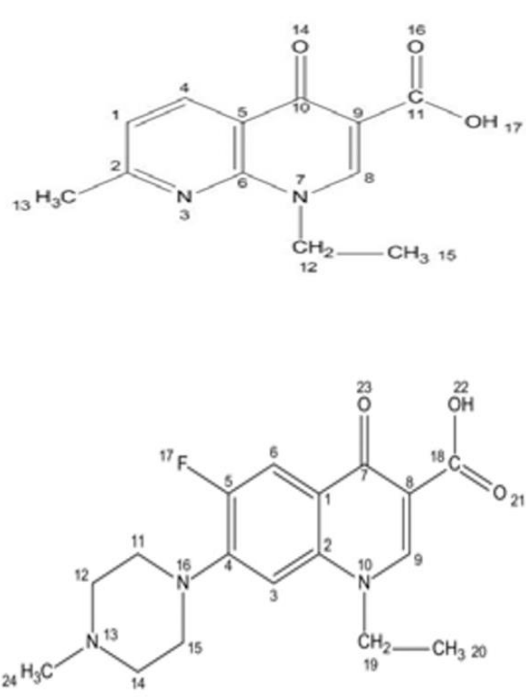
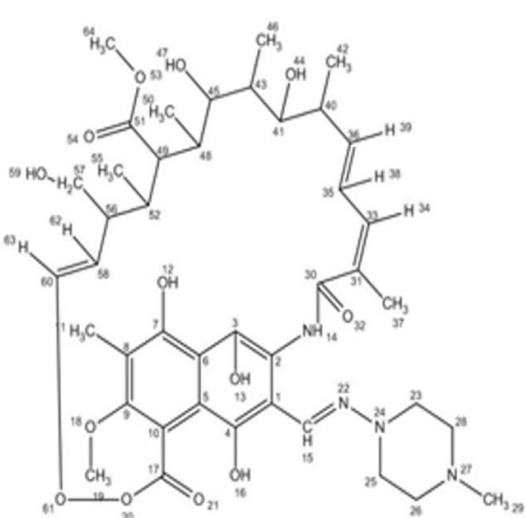
Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action. Les principales familles sont :

Tableau9. Principales familles ou classes d'antibiotiques (Yalaet al., 2001 ; Grare, 2009).

| Classe | Structures chimiques | Caractéristique |
|----------------------|----------------------|--|
| Sulfamides | | dérivés de l'acide paraaminobenzène sulfonique (ou acide paraaminobenzoïque, PABA) Ex: Sulfaméthoxazole |
| β- Lactamines | <p>Pénicilline</p> | Le noyau de base est le cycle β lactame. Les antibiotiques de cette famille sont bactéricides. Ils se répartissent en trois groupes : <ul style="list-style-type: none"> • Groupe I : il comporte le cycle β lactame et un cyclethiazoline (ex : spectre étroits peni M et peni V), • Groupe II : il comporte un cycle lactame et un cycledihydrothiazine (ex : spectres larges peni A), |

| | | |
|---|--|--|
| |  <p style="text-align: center;">Céphalosporine</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Groupe III : il comporte un noyau limité au cycle β lactame (ex : céphalosporines, etc....) <p>En plus de ces trois groupes, il existe des inhibiteurs de βlactamases tels que composé d'amoxicilline et d'acide clavulanique et qui agit sur les bactéries productrices de pénicillinase.</p> |
| <p>Aminoglycosides ou Aminosides</p> |  | <p>Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol. Ce sont des antibiotiques rapidement bactéricides. Il existe plusieurs centaines de molécules naturelles et hémisynthétiques. Elles sont divisées en trois classes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Streptamine - Déoxystreptamine - Streptidine |
| <p>Phénicoles</p> |  | <ul style="list-style-type: none"> • Le chloramphénicol : C'est un antibiotique bactériostatique à large spectre. En Algérie, il est réservé au traitement de la fièvre typhoïde. • Thiamphénicol : Le thiamphénicol est très voisin chimiquement du chloramphénicol, son spectre d'action est similaire. |
| <p>Tétracyclines</p> |  | <p>Les tétracyclines sont bactériostatiques, elles pénètrent bien dans les cellules, ces molécules présentent une grande homogénéité. On distingue les cyclines naturelles et les cyclines semi synthétiques..</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cyclines naturelles • Chlortétracycline (Auréomycine) <p>Tétracycline base (Tétracyne)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cyclines semi-synthétiques • Oxytétracycline (Terramycine), • Doxycycline (Vibramycine), Minocycline (Mynocine). |

| | | |
|----------------------------|---|---|
| <p>Polypeptides</p> |  | <p>On distingue 7 groupes parmi eux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Peptides cycliques représentés par la Capréomycine, la Viomycine. • Glycopeptides représentés par la Vancomycine. • Glycolipopeptides représentés par la telcoplanine, laramoplanine • lipopeptides représentés par la Daptomycine (en développement clinique), la Polymyxine (actif sur BGN) <p>1. La vancomycine Le chlorhydrate de vancomycine représente le principe actif et est administré par voie intra - veineuse uniquement. Antibiotique à usage hospitalier.</p> <p>2. La teicoplanine La molécule est un acide faible soluble dans l'eau et bien toléré en IV et en IM. Sa grande lipophilie lui permet une meilleure diffusion tissulaire et un relargage lent. Antibiotique à usage hospitalier.</p> <p>3. La Polymyxine Les lipopeptides se caractérisent par une chaîne peptidique à laquelle est fixée une chaîne lipidique. On distingue : Polymyxine β (Polymyxine) et la Polymyxine E (Colimycine).</p> |
| <p>Macrolides</p> |  | <p>Ce sont des antibiotiques fréquemment utilisés en pratique de ville à cause de leur facilité d'emploi. Ils ont un spectre étroit, et sont parfaitement actifs sur les germes intracellulaires. Ils ont une excellente pénétration tissulaire, les macrolides possèdent un noyau lactone central qui est à la base de leur classification, selon le nombre d'atomes de carbone. Ce sont des molécules lipophiles.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Quinolones ou Fluoroquinolones</p> |  | <p>Plusieurs molécules ont été synthétisées pour exalter le pouvoir antibactérien et améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques.</p> <p>Schématiquement on peut classer les quinolones sur la base de l'étendue du spectre antibactérien et la nature fluorée ou non du squelette en deux groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les quinolones de première génération, exemple : L'acide nalidixique : Negram, L'acide oxolinique : Urotrate - Les quinolones de deuxième génération, exemple : Ofloxacine : Oflocet, Levofloxacine. |
| <p>Rifamycines</p> |  | <p>Sont constituées d'un macro-cycle et d'un cycle aromatique. On distingue trois antibiotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La Rifamycine SV (Rifocine), - La Rifamide et la Rifampicine. |

II.2. Agents antibactériens naturels

Depuis quelques années, les recherches sont orientées vers la caractérisation de nouveaux agents antimicrobiens d'origine naturelle comme les peptides bactériens, les bactériophages et les molécules bioactives des plantes qui peuvent substituer les antibiotiques classiques ou agir d'une manière synergique avec ces derniers (**Kordali et al., 2008**).

Les plantes synthétisent différents métabolites secondaires dotés d'activité antibiotiques mais en général cette activité est plus faible que celle exercée par les antibiotiques d'origine microbienne (**Kordali et al., 2008**). Parmi ces métabolites on trouve :

II.2.1. Polyphénols

Les polyphénols qui sont doués de diverses importantes activités antimicrobiennes, cette diversité est probablement reliée à leurs diversités structurales. Les phénols sont généralement bactéricides vis-à-vis des bactéries Gram+ et Gram-. Cet effet est probablement dû à l'inhibition de certaines enzymes (**Elzaawely et al., 2005; Taguri et al., 2006**). L'hydrophobie des polyphénols est aussi un critère de toxicité qui leur permet de s'insérer dans les phospholipides membranaires des bactéries et exercer leurs effets antibactériens. La déstabilisation de la membrane cytoplasmique pour la rendre perméable, l'inhibition des enzymes bactériennes extracellulaires, l'action sur le métabolisme bactérien et la privation des substrats requis pour la croissance bactérienne, spécialement les micronutriments minéraux essentiels comme le fer et le zinc sont des mécanismes adaptés par les proanthocyanidines dans l'inhibition des bactéries (**Daglia, 2011**).

L'activité des flavonoïdes est due principalement à la capacité de ces molécules à inhiber l'expression de l'ADN et la synthèse de certaines enzymes et protéines membranaires des microorganismes (**Ulanowska et al., 2006**). Les flavonoïdes sont capables aussi de détruire la membrane cytoplasmique des cellules bactériennes (**Kusuda et al., 2006**) ou de changer sa fluidité (**Tsuchiya et Linuma, 2000**). Ils peuvent aussi interférer avec le métabolisme énergétique des bactéries. En effet, les retrochalcones et le flavanone lonchocarpole A inhibent fortement la consommation d'oxygène (**Haraguchi et al., 1998**).

Les tannins ont la capacité d'éliminer un nombre de facteurs de virulence microbienne. Ils peuvent inhiber la formation de biofilms, réduire l'adhésion aux ligands de l'hôte et neutraliser des toxines bactériennes, comme ils peuvent établir une synergie avec certains antibiotiques (**Daglia, 2011**).

II.2.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont connus comme doués des activités antimicrobiennes. L'effet antibactérien de cet agent naturel est attribué à leur capacité à s'insérer avec l'ADN (**Faizi et al., 2003**).

III. Mécanisme d'action des agents antibactériens

III.1. Mécanisme d'action des antibiotiques

L'action d'un antibiotique est le résultat des interactions organisme-antibiotique d'une part et antibiotique-bactérie de l'autre part. Pour résumer ces dernières, on peut dire que pour être actif, un antibiotique doit :

- Pénétrer jusqu'à sa cible bactérienne ;
- Ne pas être inactivé ;
- Être capable de se lier à sa cible.

Ce sont les conditions nécessaires à l'activité antibactérienne.

L'antibiotique exercera son action qui pourra être de deux types :

- bactériostatique s'il n'y a qu'une seule inhibition de la croissance bactérienne ;
- bactéricide s'il y a mort de la bactérie (**Gaudy et Buxeraud, 2005**).

Les quatre cibles principales sont :

A. Action sur la paroi bactérienne

Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne comme par exemple ; les bêta-lactamines, glycopeptides et les fosfomycine (**Talbert, et al., 2009**). Ces antibiotiques agissent sur des cibles extérieures de la cellule (paroi) et ne sont actifs que sur les germes qui sont en croissance. Les cellules au repos ne sont pas perturbées par l'action des antibiotiques et de leurs molécules. Leur action peut être comparée à celle effectuée sur un ballon de baudruche: si on le presse en son centre, celui-ci s'allongera jusqu'à un certain point, mais après il explosera (**Mehdi, 2008**).

De même, les antibiotiques bloquent la synthèse du peptidoglycane, la cellule s'allonge sans faire de paroi et ainsi explose sous l'effet de la pression osmotique interne. Les bêta-lactamines agissent suivant ce mode d'action (**Mehdi, 2008**).

B. Action sur la membrane cytoplasmique

Inhibition de la synthèse de la membrane comme par exemple ; les polymyxines (Talbert et al., 2009). Les antibiotiques agissent sur les membranes lipidiques, la membrane externe d'abord, puis la membrane cytoplasmique. La fixation de l'antibiotique va désorganiser la structure de ces membranes et les rendre perméable, ce qui aboutit à la mort rapide de la bactérie (Mehdi, 2008).

C. Action sur l'ADN bactérien

Inhibition de la synthèse de l'ADN tel que ; les quinolones (Talbert, et al., 2009). Ces derniers inhibent l'ADN gyrase et interfèrent ainsi avec la réplication, la réparation et la transcription de l'ADN. (Prescott, et al., 2007).

D. Action sur l'ARN des ribosomes

Inhibition de la synthèse protéique comme par exemple ; les cyclines, aminosides et les macrolides (Talbert et al., 2009). En inhibant la synthèse des protéines, pour constituer de bonne cible. Ils agissent en se fixant sur la sous unité 30S, à concentration subthérapeutique et entraînent des erreurs de lecture, à dose thérapeutique, ils inhibent l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'initiation. En plus en diminuant Adénosine MonoPhosphate cyclique intracellulaire (l'AMPC), ils perturbent la barrière de perméabilité de la membrane cytoplasmique, ce qui conduit à la fuite vers l'extérieur des constituants intracellulaires, les aminosides et les phenicoles agissent selon ce mode d'action (Mehdi, 2008).

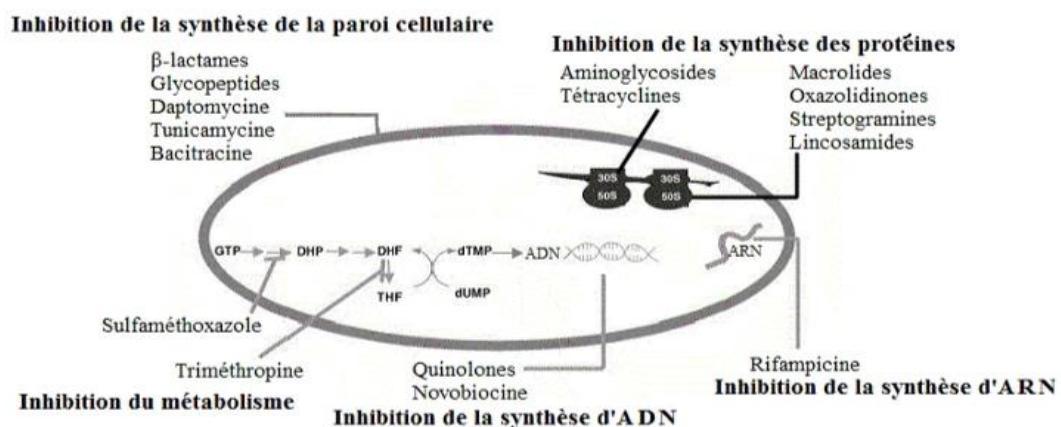


Figure6. Mode d'action des antibiotiques avec :dihydroptéroate(DHP) ;dihydrofolate (DHF) ; tétrahydrofolate(THF) (Singh et Barrett, 2006).

III.2. Mécanisme d'action des agents naturels

III.2.1. Mécanisme d'action des polyphénols :

A. Phénols simples et acide phénolique

Les phénols simples et les acides phénoliques possèdent des activités antibactériennes (**Daglia, 2012**). Leur mécanisme d'action n'est pas bien connu, mais, il pourrait inclure une inhibition enzymatique, probablement à travers une réaction avec les groupes sulfhydryles ou des interactions non spécifiques avec les protéines. De plus, le nombre et la position des groupements hydroxyles sur le noyau aromatique de ces molécules pourraient être en relation avec leur toxicité relative sur les microorganismes (**Cowan, 1999**).

B. Flavonoïdes

Etant donné que les flavonoïdes sont synthétisés par les plantes suite à une infection microbienne, il n'est donc pas surprenant qu'ils possèdent des propriétés antimicrobiennes (**Cowan, 1999**). Leur activité est probablement due à leur capacité de se complexer aux protéines extracellulaires et solubles. Mais, les flavonoïdes à caractère lipophile peuvent détruire les membranes microbiennes en augmentant la fluidité des lipides membranaires (**Prasad et al., 2004**).

En effet, ils sont capables d'inhiber la croissance de différents types de bactéries : *Staphylococcus aureus* (**Babayi 2004**), *Escherichia coli* (**Ulanowska 2006**), *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* (**Didrak, 1999 ; Modak, 2001 ; Okigbo, 2005 ; Mamatha, 2005**).

Chaque type de flavonoïde agit spécifiquement sur un ou plusieurs germes. Ex : l'apigénine montre une bonne activité contre *Staphylococcus aureus* ainsi que la galangine montre une activité seulement contre cette même espèce (**Basile, 1999 ; Cushnie, 2003 ; Martini, 2004**).

Aussi dans certains travaux, il est cité que les flavonoïdes extraits avec du méthanol 95% sont actifs sur certaines bactéries, alors que ceux extraits avec du méthanol 60% de la même plante ne le sont pas, comme c'est le cas des flavonoïdes de *Linum capitatum* contre *Staphylococcus aureus* (**Slavica et al., 2004**).

La méthode des disques (diffusion radiale) est souvent utilisée pour mettre en évidence l'activité antibactérienne, mais l'évaluation de cette activité par la mesure des zones d'inhibitions par le biais de cette méthode demeure difficile du fait que les zones sont parfois diffusionnelles (Ilic et al., 2004).

C. Tannins

Les tannins ont une action antibactérienne puissante leur permettant d'inhiber la croissance des bactéries ruminales (dont certaines sont sporogènes) comme *Clostridium aminophilum*, *Butyvirio fibrisolvens*, *C. proteoclasterium* (Chatterjee et al., 2004 ; Leitao 2005) ainsi que les bactéries responsables de différentes infections chez l'homme : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori* et *Proteus mirabilis*. L'inhibition bactérienne par les tannins est dépendante de la structure et du degré de polymérisation de ces derniers, mais ceci n'est pas toujours le cas (Sivakumaran, 2004).

Chung et ses collaborateurs ont trouvé que l'acide tannique a inhibé la croissance des bactéries des aliments comme : *Alcaligenes faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *K. pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Pseud fluorescens*, *Salmonella enteritidis*, *S. paratyphi*, *Staph aureus*, *Strept faecalis*, *Strept pyogenes* et *Yersinia enterocolitica*, ainsi l'acide tannique a inhibées la croissance des bactéries intestinales humaines comme : *Bacteroides fragilis*, *Clostridium clostridiiforme*, *C. perfringens*, *C. paraputrificum*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium* sont par (Chung et Wei, 2001).

III.2.2. Mécanisme d'action des alcaloïdes

Le mécanisme d'action des alcaloïdes est attribué à leur capacité à s'intercaler avec l'ADN (Boussoualim, 2014).

Le recours à des médicaments antimicrobiens comme les antibiotiques pour traiter les maladies infectieuses constitue un point marquant dans l'histoire de la médecine. Mais en raison de l'usage généralisé de ces types de médicaments, plusieurs souches de grandes familles de bactéries pathogènes sont devenues résistantes à un ou plusieurs antibiotiques (Belkhiri, 2009). De fait, la progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques cause des infections difficiles à traiter et pose un grave problème de santé à l'échelle mondiale, un problème dont les conséquences pourraient bien s'avérer irréversibles (Mehrotra et al., 2003).

On distingue deux types de résistance bactérienne ; La résistance naturelle et la résistance acquise (Mehdi, 2008).

I. Résistance naturelle

On parle de résistance naturelle lorsque toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à un antibiotique. L'expression d'un caractère inné, partagé par l'ensemble de la communauté bactérienne, rend inappropriée l'utilisation de certains antibiotiques. Des particularités structurales de la paroi cellulaire, empêchant les antibiotiques d'accéder à leur cible, ou l'absence de cible sont autant de facteurs, qui conditionnent la résistance naturelle. Les bactéries du genre *Mycoplasma sp* illustrent ce dernier exemple (Normak et Normak, 2002).

Le composant principal de la paroi des bactéries est le peptidoglycane, un réseau tridimensionnel d'acides aminés et de chaînes polysaccharidiques, constituées de N-acétylglucosamine (NAG) et d'acide N-acétylmuramique (NAM). Dépourvus de cet élément constitutif, les mycoplasmes présentent une résistance intrinsèque aux β -lactames, dont le mode d'action consiste en une inhibition de la synthèse du peptidoglycane (Normak et Normak, 2002).

II. Résistance acquise

C'est une caractéristique propre à quelques souches bactériennes d'un genre ou d'une espèce particulière, provoquant l'émergence et la diffusion de résistance au sein de population des germes normalement sensibles.

On décrit deux phénomènes majeurs à la base de l'acquisition de résistances ; soit par

mutation chromosomique (évolution verticale) du génome bactérien, à savoir, les mutations responsables des résistances endogènes ou par l'acquisition des gènes transférés (évolution horizontale) de matériel génétique étranger responsable des résistances exogènes. En outre, certaines résistances résultent de l'association d'une mutation et d'un transfert horizontal de gène (**Guardabassi et Courvalin, 2006**).

II.1. Mutation chromosomique (évolution verticale)

La mutation chromosomique spontanée constitue un mécanisme de résistance aux antibiotiques chez environ 10 à 20 % des bactéries. Elle se produit environ une fois pour chaque milliard de divisions cellulaires. Ces mutations sont associées à des erreurs non corrigées survenant pendant la réplication d'ADN ou réarrangements génomiques spontanés, les gènes de résistance se situent alors dans le chromosome de la qu'un antibiotique ou qu'une famille d'antibiotique ayant le même mécanisme d'action (**Pllasch, 2003**).

II.2. Résistance par acquisition des gènes transférés (évolution horizontale)

Les résistances par acquisition d'ADN sont la conséquence d'un transfert horizontal des gènes de résistance entre des espèces éloignées phylogénétiquement. Les bactéries utilisent trois mécanismes principaux de transfert horizontal d'éléments génétiques entre bactéries d'une même espèce ou des espèces et des genres différents soit par la transformation, la transduction ou la conjugaison (**Doublet et al., 2012**).

Les gènes de résistance aux antibiotiques, pour la plupart chromosomiques, proviennent généralement de micro-organismes producteurs d'antibiotiques pour lesquels ils sont immunisés. Le transfert de ces gènes sera rendu plus efficace après leur intégration sur des éléments mobiles tels que les plasmides, les transposons, les intégrons ou encore sur des phages. Ces mécanismes de résistance peuvent alors diffuser très rapidement dans une population (**Stephanie, 2009**).

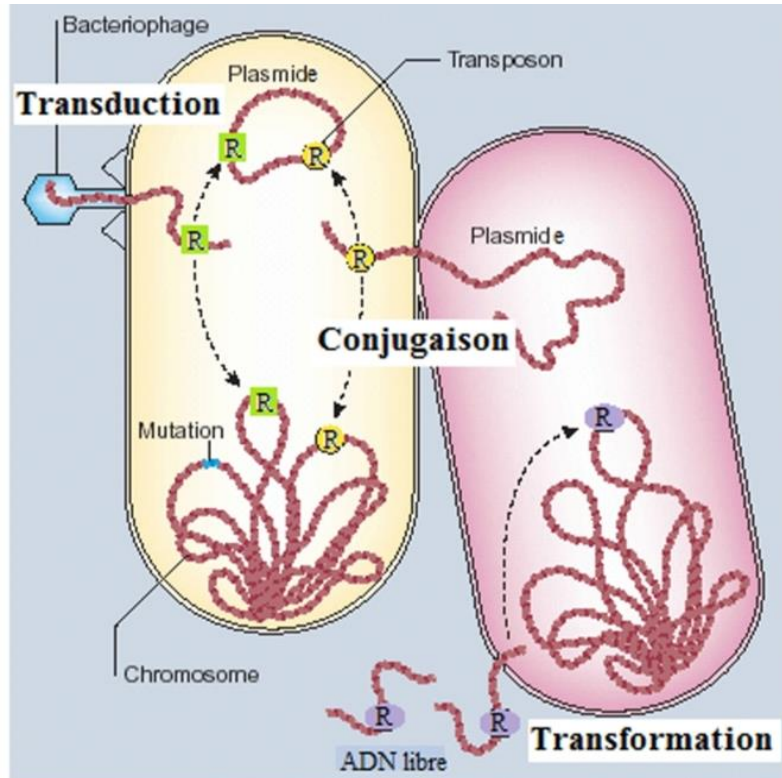


Figure 7. Différents modes d'acquisition des gènes de résistance (R) aux antibiotiques chez les bactéries (Levy et Marshall, 2004).

Le terme synergie signifie travailler ensemble. Il désigne l'interaction entre au moins deux « choses » dont les effets combinés sont beaucoup plus supérieurs à la somme de leurs effets singuliers (effets de type « un plus un est supérieur à deux») (**Eaton et Klaassen, 2001**).

Le traitement des infections bactériennes peut se faire par la synergie ou l'utilisation combinée de deux ou plusieurs antibiotiques afin de :

- Prévenir ou retarder l'émergence de mutants résistants dans des situations bien particulières, comme par exemple lors du traitement de la tuberculose due à *Mycobacterium tuberculosis* (tri- voire quadrithérapie).
- Traiter certaines infections poly-bactériennes, en particulier d'origine abdominale, où peuvent être présentes des bactéries aérobies et anaérobies.
- D'obtenir des effets de synergie dans des situations difficiles à traiter (ex. : endocardites à *Streptococcus spp.*), ce qui permet aussi de diminuer le dosage d'un antibiotique potentiellement toxique.

Malheureusement ; l'utilisation abusive des antibiotiques provoque la résistance des bactéries infectieuses aux antibiotiques. Ce problème que rencontre la médecine actuelle, a relancé la recherche vers l'élaboration d'autres stratégies thérapeutiques visant à exploiter les propriétés antimicrobiennes des substances naturelles pouvant se substituer aux antibiotiques et/ou agir en synergie avec ces derniers (**Ankli et al., 2002; Newman et Cragg, 2007**).

Les interactions entre deux antibiotiques ou un antibiotique et un agent naturel, peut se manifester de trois mécanismes principaux (**Eaton et Klaassen, 2001**) :

- **Potentialisation** : phénomène qui survient lorsqu'une substance qui n'a habituellement pas un effet est combinée à un produit chimique, ce qui a pour effet de rendre ce dernier beaucoup plus efficace.

- **Additif** : phénomène qui survient lorsque l'effet combiné d'au moins deux produits chimiques est égal à la somme des effets de chaque produit chimique pris individuellement (aucune interaction directe).

- **Antagonisme** : ce phénomène est le contraire de la synergie. Il survient lorsque l'effet combiné d'au moins deux composés est moins efficace que les effets individuels des substances.

Comme il a été décrit auparavant, l'utilisation abusive des antibiotiques provoque la résistance des bactéries infectieuses aux antibiotiques. Ce problème que rencontre la médecine actuelle, a relancé la recherche vers l'élaboration d'autres stratégies thérapeutiques visant à exploiter les propriétés antimicrobiennes des substances naturelles qui pouvant se substituer aux antibiotiques et/ou agir en synergie avec ces derniers (**Ankli et al., 2002; Newman et Cragg, 2007**).

C'est pourquoi nous avons donc focalisé notre recherche dans l'investigation dans les résultats des études antérieures sur l'effet synergique issu d'une interaction entre les antibiotiques et les extraits des plantes médicinales contre quelques souches pathogènes.

Plusieurs études ont été réalisées sur l'évaluation de l'activité antibactérienne des extraits des plantes combinés aux antibiotiques, montrées une bonne synergie vis-à-vis des souches pathogènes testées. Comme par exemple telle publiée par **Saffidine, 2015** qui a montrée un bon effet synergique vis-a-vis *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus* et *Staphylococcus aureus* après la combinaison de l'antibiotique gentamicine, et l'extrait d'acétate d'éthyle de la plante de *Plantago major L* (riche en flavonoïde). Elle a révélée aussi que *Staphylococcus aureus* est très sensible après l'association de même antibiotique (gentamicine), et les extraits hydro-méthanoliques (acétate d'éthyle, butanolique et laphase aqueuse) des racines de la plante *Carthamus caeruleus L* d'une part, et les extraits hydro-éthanoliques (acétate d'éthyle, butanolique et la phase aqueuse) des racines de la même plante d'autre part.

Dans une autre étude, **Hani Gouda et ses collaborateurs (2014)**, ont trouvé que l'association de l'extrait acétate d'éthyle de la plante médicinale *Plantago major L* et l'antibiotique gentamicine montre une bonne activité synergique vis-à-vis la souche pathogène *Acinetobacter baumannii*. Ils ont révélé aussi une synergie entre l'extrait acétate d'éthyle et la phase aqueuse des feuilles de la plante médicinale *Carthamus caeruleus L* et l'antibiotique gentamicine contre la souche *Proteus mirabilis* et *Salmonella typhimurium*.

Cependant, **Ayeb et Allalouch dans une étude réalisée en 2018**, ont trouvé un effet synergique antibactérien issu de la combinaison de pénicilline et l'extrait butanolique de la plante médicinale *Tetraclinis articulata* vis-à-vis *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

Le but de l'effet synergique antibactérien résultant de la combinaison des extraits de plantes avec les antibiotiques, peut être exploité pour réduire la dose de l'antibiotique et minimiser donc leurs effets indésirables d'une part, et d'autre part pour limiter le développement des phénomènes de résistances.

Les mécanismes par lesquels les métabolites secondaires des plantes médicinales agissent en synergie avec les antibiotiques ne sont pas encore élucidés. Certains auteurs pensent qu'ils s'agit d'un effet conjugué sur la perméabilité de la membrane cytoplasmique des germes, facilitant l'influx des antibiotiques (**Sibanda, 2007**) ; ou bien l'inhibition des β -lactamases (**Kusuda et al., 2006 ; Eumkeb et al., 2010**).

Notre recherche est consacrée sur des sommités *fleuris de Marrubium vulgare* (MUV), de l'écorce de *Pinus pinaster* (PPI) et des parties aériennes d'*Artemisia herba alba* (AHA).

Les polyphénols (phénols totaux, flavonoïdes, tannins condensés et hydrolysables) ont été quantifiés dans différents organes de *Marrubium vulgare* du mont de Tessala (Algérie occidentale) en période de végétation et de floraison. Quelle que soit la période de prélèvement, les feuilles sèches sont les plus riches en polyphénols, suivies des fleurs alors que de faibles concentrations sont observées pour les feuilles fraîches, les tiges et les racines. Les fleurs accumulent des tannins condensés et peu de phénols totaux et de flavonoïdes (**Bouterfas, 2013**).

Six composés flavonoïdes ont été isolés à partir de *Marrubium vulgare*, ils ont été identifiés par les données spectrales et par comparaison avec les données publiées (**Mabry et al., 1970 ; Agrawal et al., 1989 ; Markham, 1989**).

Les composés phénoliques des végétaux avec nature peu ou non polaire, ont été rapportés dans différentes plantes (**Oleszek et al., 2001; Ito et al., 2005; Muhtadi et al., 2006; Cui et al., 2008**).

Abou El-Hamd et al., 2010 rapportent que Les flavonoïdes détectés dans *Artemisia herba alba* montrent une grande variation structurelle, allant de la commune flavones et flavonols glycosides flavonoïdes les plus insolites fortement dénaturé. Dans les études sur les feuilles et les effluves d'*Artemisia herba-alba* recueillies à partir du Sinaï, un total de huit flavonoïdes O- et C-glycosides ont été isolés et identifié.

L'examen des parties aériennes de *Artemisia herba-alba* recueillies auprès de magasins libanais ont conduit à l'isolement de deux flavonoïdes; hispidulin et cirsilineol. Une nouvelle flavone, 5,4 ' dihydroxy-6, 7,3 '-triméthoxyflavone, a été isolé à partir de l'extrait nonglycosidic des parties aériennes de *Artemisia .herba-alba* (**Segal et al., 1973**).

Lactones sesquiterpéniques sont parmi les produits naturels importants trouvés dans des espèces d'*Artemisia* et sont en grande partie responsable de l'importance de ces plantes dans la médecine et la pharmacie. Plusieurs types de structures de lactones sesquiterpéniques ont été trouvés dans les parties aériennes d'*Artemisia herba-alba*. Eudesmanolides suivies germacranolides semblent être les types les plus abondantes de lactones trouvés dans cette espèce. (**Segal et al., 1977; Hull et al., 1978**).

En Espagne, certaines études phytochimiques ont étudié les lactones sesquiterpéniques de *Artemisia herba-alba*, recueillies dans des zones géographiques différentes (**Segal et al., 1977; Hull et al., 1978**). De nombreux groupes ont étudié la chimie d'*Artemisia herba-alba* en Egypte. La plupart des études ont concernés les lactones sesquiterpéniques. Toutes les lactones isolées diffèrent de celles trouvées précédemment d'*Artemisia herba-alba* poussant en Israël (**Gordon 1981; Ahmed 1990**). Peu d'étude sur les constituants chimiques des espèces d'*Artemisia herba alba* marocaine (**Marco, 1994; Boriky, 1996**) et algérienne, qui ont prouvé que ce genre est riche en sesquiterpènes (**Laid 2008**).

Des études chimiques sur les espèces d'*Artemisia* indiquent que toutes les classes de composés sont présentes dans le genre avec une référence particulière à trapénoïdes et flavonoïdes (**Turk, 2012**).

Moufid, 2012 rapporte que les études phytochimiques ont clairement démontré que les principaux constituants d'*Artemisia herba alba* son les sesquiterpènes lactones, les acides phénoliques, les flavonoïdes et les huiles essentielles avec une variabilité spécifique de ces constituants en fonction de la zone géographique.

L'activité antibactérienne d'*Artemisia herba alba* effectuée contre *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli* n'ont pas montré une activité significative contre ces deux espèces (**Abou ElHamd, 2010**).

Des composés phénoliques totaux, des flavonoïdes et de proanthocyanidines ont été quantifiés dans les extraits de pins cembro par (**Cristina Lungu Apetrei, 2011**) espèce de la famille des pinaceae ; selon (**Guo, 2011 et Maimoona, 2011**), les polyphénols, les flavonoïdes et proanthocyanidines ont suscité un intérêt considérable en raison de leur large spectre de la diversité de leurs effets biologiques (antioxydant, anti-inflammatoire, vasorelaxant, antimicrobien, antiviral, anticancéreux, antimutagène). Les flavonoïdes ont une activité antibactérienne très vaste et très diversifiée. En effet, ils s'attaquent à un grand nombre de bactéries avec une intensité différente selon le microorganisme et l'écosystème dans lequel il se trouve : les flavonoïdes sont capables d'inhiber la croissance de différents types de bactéries : *Staphylococcus aureus* (**Babayi et al., 2004**), *Escherichia coli* (**Ulanowska et al., 2006**), *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Heliotropium sinuatum*, *Proteus mirabilis* ... etc. (**Didrak 1999, Modak 2001, Okigbo et al. 2005. Mamatha 2005**).

Comme les autres types de polyphénols, les tannins sont aussi répandus pour leurs nombreuses activités thérapeutiques notamment ; anti-infectieuses (**Latte et Kolodziej 2001, Leitao et al. 2005**).

En d'autres termes, les composés phénoliques de faibles poids moléculaires agissent pratiquement avec la même intensité que ceux ayant un poids moléculaire important. La structure et le degré de polymérisation n'ont donc pas une grande influence sur cette action, comme le signale (**Sivakumaran, 2004**). Ceci explique le fait que (**Moreno, 2006**) travaillant avec des acides phénols, (**Babayi, 2004**) travaillant avec des flavonoïdes (aglycones et glycosides) et des tannins, (**Didrak, 1999**) travaillant avec des tannins affirment tous que leurs composés respectifs ont une action antibactérienne évidente. L'activité antimicrobienne et donc anti-infectieuse des flavonoïdes a été démontrée par de nombreuses études. Cette activité est due principalement à la capacité de ces molécules à inhiber l'expression de l'ADN et la synthèse de certaines enzymes et protéines membranaires des microorganismes (**Ulanowska et al., 2006**).

Les tannins ont une action antibactérienne puissante leur permettant d'inhiber la croissance des bactéries ruminales (dont certaines sont sporogènes) comme *Clostridium aminophilum*, *Butyvirio fibrisolvens*, *C.proteoclasterium* (**Leitao, 2005 ; Chatterjee et al., 2004**), ainsi que les bactéries responsables de différentes infections chez l'homme *Escherichia coli*, *S.aureus*, *Helicobacter pylori*, *Proteus mirabilis*. L'inhibition bactérienne par les tannins est dépendante de la structure et du degré de polymérisation de ces derniers, mais ceci n'est pas toujours le cas (**Sivakumaran, 2004**). L'activité d'une substance végétale dépend de plusieurs facteurs dont le mode d'extraction et la concentration en principes actifs (**Wagner, 1993; Thangara, 2000**). La plupart des travaux soutiennent que le principal site d'action des substances phénoliques est la membrane plasmique bactérienne (**Shunying et al., 2005**) qu'ils sont en mesure de désintégrer (**Ultee et al., 1999**). Cette membrane se déstructure devenant plus perméable aux ions (**Lambert et al., 2001**). La lésion de la membrane cellulaire peut également favoriser la diminution du potentiel membranaire (**Ultee et al., 1999**).

Ceci confirme les conclusions de (**Cushnie, 2003**) qui affirme que chaque composé agit différemment sur les microorganismes. C'est-à-dire, qu'un composé peut avoir une action très importante sur un germe et une action moindre, voire même nulle sur un autre.

Aussi, faut-il rappeler que les extraits ; *les sommités fleuris* de *Marrubium vulgare*, l'écorce de *pinus pinaster* et les parties aériennes d'*Artemisia herba alba* contiennent des flavonoïdes, des saponines, de coumarines, des terpènes, des alcaloïdes et des tanins (Cushnie, 2003).

Ces composés ayant des propriétés antibactériennes connues, leur présence pourrait donc expliquer les propriétés antimicrobiennes observées. Dans tous les cas, les substances végétales des extraits de MUV, PPI et AHA pourraient être de bons agents antimicrobiens (Scalbert, 1991 ; Bruneton, 1993 ; Cowan, 1999).

L'activité antibactérienne des extraits de plantes est due aux différents agents chimiques présents dans ces extraits, les flavonoïde et les triterpénoïdes ainsi que d'autres composés de nature phénolique qui sont classifiés comme composés antibiotiques très actifs (Rojas et al., 1992 ; Marjorie, 1999).

Parmi les principaux métabolites secondaires, on peut citer les flavonoïdes qui sont synthétisés par les plantes lors de l'invasion microbienne (Dixon et al., 1983), il est par conséquent logique, qu'ils agissent comme substances antimicrobiennes efficaces in vitro contre les microorganismes (Cowan, 1999 ; Recio et al., 1989).

Les travaux de Aljebouri, 2005 ont montré que les extraits de *Artemisia herba alba* évalués pour leur activité antibactérienne contre les bactéries Gram-négatives telles que *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et Gram- bacteries positives staphylocoque aureus utilisant quatre solvants méthanol, l'eau, le chloroforme, et l'acétone. L'étude a révélé que *l'Artemesia méthanolique* est le plus efficace contre les bactéries Gram négatives telles que *Eschérichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, suivi par l'extrait chloroformique, acétonique et en dernier l'extrait aqueux.

Ce résultat est en accord avec Seddik et al., 2010 qui ont démontré que les extraits aqueux d'*Artemisia herba alba* avaient une faible activité antibactérienne contre *Eschérichia coli*.

Jouda Mohamed Mahmoud, 2013 rapporte que les extraits éthanoliques ont montré une activité antimicrobienne et une synergique avec antibiotiques mieux que les extraisméthanoliques et aqueux.

Les activités antibactériennes de l'acétate d'éthyle, le méthanol, chloroforme et l'acétone extraits de plante entière d'*Artemisia absinthium* ont été étudiées. L'acétate d'éthyle et extraits de chloroforme ont montré une activité contre certains des bactéries

d'essai (**Erdogrul, 2002**).

Selon **Iserin et al., 2001** le fractionnement donne des extraits moins efficaces qui n'ont aucune activité, montre qu'il existerait une synergie d'action au niveau des molécules présentes dans l'extrait hydroéhanolique.

Des études (expériences, essais cliniques) ont montré l'existence d'une synergie entre les constituants d'une plante. La synergie est le résultat de l'interaction entre plusieurs composés, de sorte que les effets biologiques d'une plante ou d'une partie de plante sont supérieurs à la somme des effets de ses constituants étudiés isolément.

Selon le docteur **Tetau** : « La plante totale a une action plus nette, plus complète que l'un ou plusieurs de ses principes actifs isolés. Elle constitue un ensemble synergique naturel d'une activité thérapeutique plus souple, plus maniable que celle d'un alcaloïde ou d'un hétéroside. Elle permet pour un même résultat de prescrire une dose moindre et, de ce fait, de rester en deçà d'un seuil de toxicité » (**Kahlouche, 2014**).

De nombreuses recherches à travers le monde se sont orientées vers la valorisation des substances naturelles afin d'élaborer d'autres stratégies thérapeutiques visant à exploiter les propriétés antimicrobiennes des substances naturelles qui peuvent se substituer aux antibiotiques et/ou agir en synergie avec ces derniers pour cerner la progression des phénomènes de résistances aux antibiotiques, et c'est dans ce contexte que nous sommes intéressés dans le présent travail de faire une recherche bibliographique sur l'activité antibactérienne des métabolites secondaires des plantes médicinales et une investigation des études antérieures sur l'effet synergique issu d'une interaction entre les antibiotiques et les extraits des plantes médicinales contre des souches pathogènes.

Au cours de cette recherche d'une part nous avons constaté que les plantes synthétisent différents métabolites secondaires comme les flavonoïdes, les tanins et les alcaloïdes; doués de diverses importantes activités antibactériennes reliées à leurs diversités structurales par différents mécanismes, tels que l'inhibition de certaines enzymes bactériennes extracellulaires par les polyphénols, l'intercalation avec l'ADN par les alcaloïdes, l'inhibition de l'expression de l'ADN par les flavonoïdes.

D'autre part notre recherche montre que le traitement des infections bactériennes peut se faire par la synergie ou l'utilisation combinée de l'antibiotique et l'extrait ou les métabolites secondaires des plantes et cela par deux mécanismes (Potentialisation et Additif). Ceci pourrait être exploité pour augmenter l'activité antibactérienne de l'antibiotique.

Sachant que notre pays possède une biodiversité immense et chaque plante se caractérise par un réservoir assez importants de métabolites secondaires avec des caractéristiques thérapeutiques et pharmacologiques particulières qui nécessitent d'être exploitées par les recherches. Dans ce contexte, et comme perspective on propose de faire une recherche pratique sur l'évaluation - *in vitro*- de l'activité antibactérienne des extraits de plante médicinale algérienne combinée aux antibiotiques.

-A-

- **Abou El-Hamd H. Mohamed¹, Magdi A. El-Sayed², Mohamed E. Hegazy³, Soleiman E. Helaly¹, Abeer M. Esmail¹ and Naglaa S. Mohamed¹. (2010).** Chemical Constituents and Biological Activities of *Artemisia herba-alba* Rec. Nat. Prod. 4:1 1-25p.
- **Adwan G. and Mhanna M. (2009).** Synergistic effects of plant extracts and antibiotics on *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical specimens. Asian pacific Journal of Tropical Medicine, 2(3): 46–51p.
- **Agrawal P. K. (1989).** Carbon-13 NMR of flavonoids, Elsevier Sci. Publishing Co. P. 581p
- **Ahmed A.A, Abou-El-Ela M, Jakupovic J, Seif-El-Din A.A and Sabri N. (1990).** Phytochemistry, 29(11) : 3661-3663p.
- **Aissous A. etBechara R. (2016).** Caractérisation chimique et activités biologiques d'extrait brut hydroalcoolique des graines de *Lepidium sativum*. Master enbiochimie moléculaire et sante. Université des Frères Mentouri Constantine. 16.18p.
- **Akinbobola A.B. and Dada E.O. (2014).***In-vitro* evaluation of the synergistic antimicrobial activities of *Zingiber officinale* (Rosc) and *Tridax procumbens* (Linn) against selected pathogenic bacteria. Journal of Medicinal Plant and Herbal Therapy Research, 2: 16– 22p.
- **Aljebouri Huda S, Thamer M, Jasim N, Al-madany I. (2005).** Antibacterial activity of extracts from *Artemisia herba alba* College of Pharmacy, Tikrit University, Tikrit, Iraq Tikrit Journal of Phamaceuticsl Sciences 2005, 1(1):71-74p.
- **Aneb M. (2017).** Caractérisation phytochimique et propriétés antiproliférative, antibactérienne et antiparasitaire de seize plantes médicinales. Thèse de Doctorat, option biochimie ethnopharmacologie. Université Mohammed V-Maroc.23.69.104p.
- **Ankli A, Heinrich M, Bork P, Wolfram L, Bauerfeind P, Brun R, Schmid C, Weiss C, Bruggisser R, Gertsch J, Wasescha M et Sticher O. (2002).** Yucatec Mayan medicinal plants: Evaluation based on indigenous uses. Journal of Ethnopharmacology, 79 (1) : 43p.
- **Aref M et Heded M. (2015).** Contribution à l'étude phytochimique, les activités biologiques (Antioxydante et antibactérienne) d'une plante médicinale *Cleome arabica*

L (Région d'Oued Souf). Thèse de doctorat, option biochimie appliquée. Université Echahid Hamma Lakhdar d'El-Oued. 15p.

- **Ayeb N, Allalouch M. (2018).** Composition chimique, activité antioxydante et antibactérienne de la plante médicinale « *Tetraclinis articulata* ». Mémoire de master. Option biochimie appliquée. Université Abbes Laghrour, Khenchela, Algérie. P 71.

-B-

- **Babayi H, Kolo I, Okogum J.I. (2004).** The antimicrobial activities of methanolic extracts of *Eucalyptus camaldulensis* and *Terminalia catappa* against some pathogenic microorganisms. *Biochemistry*, 16 (2): 102-5p.
- **Basile A, Giordano S, Lopez Saez J.A, Cobianchi B.C. (1999).** Antibacterial activity of pure flavonoids isolated from mosses. *Phytochem*, 2 (8) : 1419-82p.
- **Batovska D, Parushev S, Stamboliyska B, Tsvetkova I, Ninova M, Najdenski H. (2009).** Examination of growth inhibitory properties of synthetic chalcones for which antibacterial activity was predicted. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(5): 2211-2218p.
- **Bechlem H. (2018).** Etude phytochimique et biologique de deux plantes médicinales algériennes. Thèse de doctorat, option Analyses physicochimiques et contrôle de la qualité et synthèse de Substances bioactives. Université des Frères Mentouri-Constantine. 3p.
- **Beddou F. (2015).** Etude phytochimique et activités biologiques de deux plantes médicinales sahariennes *Rumex vesicarius L.* et *Anvillea radiata Coss.* Et Dur. Mémoire de Doctorat. Option produits naturels, aspects nutritionnels et activités biologiques. Université Aboubakr Belkaid-Tlemcen. 144p.
- **Badereddine M et Moussaoui H. (2014).** Etude phytochimique comparative des extraits de feuilles de *Phoenix dactylifera L.* obtenue par différentes méthodes. Mémoire de master génie chimique. Université d'El-Oued. 37 p.
- **Belkhiri F. (2009).** Activité antimicrobienne et antioxydante des extraits du *Tamus communis L.* et *Carthamus caeruleus L.* Mémoire de Magister, option microbiologie appliquée. Université Farhet Abbes-Sétif. 26.27.108 p.
- **Belyagoubi Née Benhammou N. (2012).** Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du sud-ouest Algérien.

- Thèse de doctorat, option : Substances naturelles, activités biologiques et synthèse. Université Aboubakr Belkaid-Tlemcen. 12p.
- **Benaissa O. (2011).** Etude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres *Chrysanthemum* et *Rhantherium*. Activité Biologique. Thèse de doctorat, option phytochimie. Université Mentouri Constantine. 63p.
 - **Ben Ammar R, Kilani S, Bouhleb I, Ezzi L, Skandrani I, Boubaker J, Ben Sghaier M, Naffeti A, Mahmoud A, Chekir-Ghedira L and Ghedira K. (2008).** Antiproliferative, Antioxidant, and Antimutagenic Activities of Flavonoid-Enriched Extracts from (Tunisian) *Rhamnus alaternus L.*: Combination with the Phytochemical Composition. *Drug. Chem. Toxicol*, 31: 61-80p.
 - **Benbouabdellaa S et Ziane D. (2015).** Prévalence de souches de *Staphylococcus aureus* dans le lait cru et les produits laitiers artisanaux. Mémoire de Master, option microbiologie appliquée. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. 36 p.
 - **Benkhalel S, Ghedir E.M, Sid I. (2013).** Etude de l'activité antibactérienne des composés phénoliques issus des produits de l'olivier (Feuilles et Margines). Mémoire de Master, option: Microbiologie. Université Abbès Laghrour Khenchela Algérie. 47p.
 - **Biaye M. (2002).** Action pharmacologique des tanins. Docteur en pharmacie. Université Cheikh Anata Diop de Dakar. 26 p.
 - **Boriky D, Berrada M, Talbi M, Keravis G and Rouessac F. (1996).** *Phytochemistry*, 43(1) : 309-311p.
 - **Boussoualim N. (2014).** Activités biologiques de plantes médicinales : *Anchusa azurea Mill.* et *Globularia alypum L.* Thèse de Doctorat en microbiologie. Université Farhat Abbes Sétif 1-Algérie. 115 p.
 - **Bouterfa K, Mehdadi Z, Latreche A, Zouaoui H et Bouredja N. (2013).** Quantification of some polyphenols of *Marrubium vulgare L.* of Tessala mount (western Algeria) at the vegetative and the flowering periods. *Les technologies de laboratoire*. Volume 8, N°3.
 - **Bouzi W. (2009).** Etude de l'activité biologique des extraits du fruit de *Crataegus monogyna Jacq.* Thèse de Magister, option biochimie appliquée. Université El Hadj Lakhder-Batna-Algérie. 62 p.
 - **Bruneton J. (1993).** *Eléments de phytochimie et de pharmacologie*. Technique et documentation Ed. Lavoisier-Paris .405 p.

- **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, 3e édition, Technique et Documentation, Paris. 233.310. 316. 619. 620p.
- **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie. Plantes médicinales. Ed. Technique et Documentation. 3éme ed, Paris. France. 1120p.

-C-

- **Chatterjee A. (2004).** Inhibition of *Helicobacter pylori* ; *in-vitro* by various berry extracts with enhanced susceptibility of clarithromycine. *Mol. Cell. Biochem.*, 265(1-2) : 19-26p.
- **Chaouche T.M. (2014).** Contribution à l'étude des activités antioxydantes et antimicrobiennes des extraits de quelques plantes médicinales. Thèse de doctorat en biologie, option : Biochimie. Université Abou-Bakr-Belkaid Tlemcen. 16p.
- **Chung K.t, Wei C.I. (2001).** Are tannins a double edged sword in biology and health., *Trends in Food Science et Technology*, 9:168-175p.
- **Cheyrier V (2005).** Polyphenols in foods are more complex than often thought 1–3. *Am. J. Clin. Nutr.* 81 (suppl), 223S-229S.
- **Cristina Lungu Apetrei 1, Cristina Tuchilus 2, Ana Clara Aprotosoiaie 3, Adrian Oprea 4, Karl Egil Malterud 5 and Anca Miron. (2011).** Chemical, Antioxidant and Antimicrobial Investigations of *Pinus cembra* L. Bark and Needles Molecules, 16, 7773 7788;doi:10.3390/molecules16097773.
- **Comini L. R, Nez Montoya S. C, P Éez P. L, Argello G. A, Albesa I. and Cabrera J.L. (2011).** Antibacterial activity of anthraquinone derivatives from *Heterophyllaea pustulata* (*Rubiaceae*). *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 102: 108-114.
- **Connolly J.D, Hill R.A. (1992).** Dictionary of terpenoids. Ed. Chapman and Hall. CRC Press, New York. USA. 2156p.
- **Cowan MM (1999).** Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4): 564-582p.
- **Cronberg S, Beytout J et Rey M. (1988).** Maladies infectieuses, Masson, Paris. 1. 49.50.106. 107. 109.114.115.128.129p.
- **Cui X.Q, Wang H.Q, Liu C, Chen R.Y. (2008).** Study of antioxidant phenolic compounds from stem barks of *Morus yunnanensis* (in Chinese). *Zhonggno Zhong Yao Za Zhi*, 33: 1569-1572p.

- **Cushnie T.P, Hamilthoh V.E.S, Lamb A.J. (2003).** Assesment of the antimicrobial activity of selected flavonoïds and consideration of discrepancies between previous reports. *Microbiol Res*, 158(4):281-9p.
- **Cushnie T.P.T, Hamilton V.E.S, Chapman D.G, Taylor P.W, Agneau A.J. (2007).** Aggregation of *Staphylococcus aureus* following treatment with the antibacterial flavonol galangin. *Journal of Applied Microbiology*, 103(5): 1562-1567p.

-D-

- **Daayf F et Lattanzid V (2008).** Recent advances in poly phénol research 1 ; ed : Wiley- Blackwell. 1-24p.
- **Daglia M (2012).** Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(2): 174-181p.
- **Daglia M (2011).** Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol*, 23, 1-8.
- **Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. (2003).** Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*, 329. 23-38p.
- **Delmas F, Di Giorgio C, Elias R, Gasquet M, Azas N, Mshvildadze V, Timon-David P. (2000).** Antileishmanial activity of three saponins isolated from ivy, α -hederin, β hederin and hederacolchiside A1, as compared to their action on mammalian cells cultured *in vitro*. *Planta Medica*, 66(04) : 343-347p.
- **Didrak M. (1999).** Antimicrobial activities of the extracts of various plants (Valex, Mimosa bark, Gallnut pownders, Salvia sp, and Phlomis sp). *Journal of biology*, (23): 241-248p.
- **Djafri R et Sadjji S. (2013).** Etude de quelques activités biologiques des j polyphénols et alcaloïdes de la usquiame blanche « Hyoscyamus albus Présenté par : ». Mémoire de master, option pharmacologie moléculaire. Université Abderramane Mira de Bejaia.8p.
- **Djefjel H.L. (2017).** Contribution a l'étude phytochimique de quelques métabolites secondaires (tanins, flavonoïdes, alcaloïdes) du calice de *Carlina acaulis* de la région de Tlemcen. Mémoire de master en biologie, option : Sciences des aliments. Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen. 9p.
- **Djoudi M, Ghebrioua S. (2017).** Etude de l'activité antioxydante et anti- hémolytique des extraits de feuilles de *Citrus limon*. Mémoire de master biochimie et biologie moléculaire. Université Abderrahmane Mira – Bejaia. 1.10p.
- **Dhaouadi K., Raboudi F., Estevan C., Barrajo__n E., Vilanova E., Hamdaoui M. and Fattouch S (2010).** Cell Viability Effects and Antioxidant and Antimicrobial

- Activities of Tunisian Date Syrup (Rub El Tamer) *Polyphenolic Extracts*. *J. Agric. Food Chem*, (59): 402-406p.
- **Donatien K. (2008)**. Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes - extraction, Identification d'alkaloïdes - caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante. Thèse de Doctorat mention chimie organiques. Université Paul Verlaine de METZ – UPV- M. France. 150 p
 - **Doublet B et al. (2012)**. Antibiorésistance et les flux de gènes. *Innovations Agronomiques* 24 79-90. Disponible sur <https://www6.inra.fr/ciag/content/download/3807/.../Vol24-6Doublet.pdf>...
 - **Doughari J. H, Ndakidemi P. A, Human I. S and Benade S. (2012)**. Antioxidant, antimicrobial and antiverotoxic potentials of extracts of *Curtisia dentata*. *J Ethnopharmacol*, (141): 1041-1050p.

-E-

- **Elodie G. (2010)**. Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : séparation, identification et mode d'action. Thèse présentée pour l'obtention du grade de docteur de l'université de corse, option : Biochimie - Biologie moléculaire. Université de corse Pasquale paoli. 5p.
- **Elzaawely A.A, Xuan T.D and Tawata S. (2005)**. Antioxidant and antibacterial activities of *Rumex japonicus* HOUTT, aerial parts. *Biol Pharm Bull*, 28(12) : 2225-2230p.
- **Essawi T. and Srour M. (2000)**. Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol*, (70): 343-349p.
- **Eumkeb G, Sakdarat S and Siriwong S. (2010)**. Reversing β -lactam antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* with galangin from *Alpinia officinarum* Hance and synergism with ceftazidime. *Phytomedicine*, (18): 40–45p.

-F-

- **Faizi S, Khan R.A, Azher S, Khan S.A, Tauseef S and Ahmad A. (2003)**. New antimicrobial alkaloids from the roots of *Polyalthia longifoliavar. pendula*. *Planta Medica*, (69): 350-355p.
- **Formica J.V., Regelson W. (1995)**. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, 33(12) : 1061-1080p.
- **Francis G, Kerem Z, Makkar H.P, Becker K. (2002)**. The biological action of saponins in animal systems: a review. *British journal of Nutrition*, 88(6) : 587-605.

- **François Nsemi M (2010)**. Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. Thèse de doctorat, option chimie organique. Université- Metz. 54.78p.
- **Friedman M, Henika P.R, Levin C.E, Mandrell R.E, Kozukue N. (2006)**. Antimicrobial activities of tea catechins and the aflavins and tea extracts against *Bacillus cereus*. Journal of Food Protection, 69(2): 354-361p.

-G-

- **Garry G, Duthie, Peter T, Gardner J, Janet A et Kyle M. (2003)**. Plant polyphenols: are they the new magic bullet? UK. Proceedings of the Nutrition Society, 62. 599 p.
- **Gaudy C et Buxeraud J. (2005)**. Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique, ELSEVIER, Paris. 14.23. 24p.
- **Gonzalez A.G, Barrera J.B, Garcia T.Z, Rosas F.E. (1984)**. Sesquiterpene lactones from *Centaurea* species. Phytochemistry, Vol. 23(9): 2071–2072p.
- **Gordon M.M, Derveer D. V. and Zalkow L. H. (1981)**. New germacranolides from *Artemisia herba-alba*. XRAY crystal structures of 3 -8 -dihydroxy-6 H, 7 H, 11 H-germacran-4(14), 9(10)dien-6,12-olide and the corresponding 3-oxo-olide. J. Nat. Prod., 44(4) :432-440p.
- **Grare M. (2009)**. Lagenèse d'une nouvelle classe d'antibactériens à base de polyphénols cycliques de type calixarène. Etudes moléculaires, cellulaires, et structurales en vue de l'identification des cibles d'action : le cas du paraganidinoéthylcalix (4) arène. Thèse de doctorat, option : Sciences du vivant. Université Henri Poincaré, Nancy-I. 46.47.48.49p.
- **Guardabassi L et Courvalin P. (2006)**. Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance. In: Aarestrup F.M. (Ed.), antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press : Washington. 18 p.
- **Gülçin İ, Mshvildadze V, Gepdiremen A, Elias R. (2004)**. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: α -hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F. *Planta Medica*, 70(06) : 561-563p.
- **Guo T, Wei L, Sun J, Hou C, Fan L. (2011)**. Antioxidant activities of extract and fractions from *Tuber indicum* Cooke & Masee. *Food Chem*, 127 : 1634-1640p.

-H-

- **Hahlbrock K. (1981).** Flavonoids. In : « The biochemistry of plants ». *Academic press, inc* (London), 7 (Chap 14) : 425-455p.
- **Hagerman A.E. (2002).** Tannin chemistry. Department for chemistry and biochemistry Miami University Oxford, OH45056 USA.
- **Hamza K et Meziani A. (2015).** Etude de l'activité biologique de l'extrait aqueux des feuilles de *Zizyphus lotus L.* Mémoire de master en biochimie moléculaire et sante. Université des Frères Mentouri-Constantine. 13.18 p.
- **Hani Gouda A. and Elsayed Alsaied M.H (2014).** *In vitro* antibacterial and synergistic effects of some plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobials, Photon*, (129): 338–346p.
- **Haraguchi H, Tanimoto K, Tamura Y, Mizutani K and Kinoshita T (1998).** Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochem*, (48) : 125-129p.
- **Hardy S.P. (2002).** Human microbiology. Taylor and Francis. 257 p.
- **Harborne J.B. (1994).** Phenolics. In : *Naturel products : Their chemistry and biological significance*. Eds. Mann J., Davidson R.S., Hobbs J.B. Longman (London). Chap.6 : 361-388p.
- **Hatano T (2006).** Polyphenolic constituent structures of *Zanthoxylum piperitum* fruit and the antibacterial, effects of its polymeric procyanidin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, (70): 1423–31p.
- **Heim K.E., Tagliaferro A.R. et Bobilya D.J. (2002).** Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity Relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13. 572 p.
- **Hendrich A.B. (2006).** Flavonoid membrane interactions: Possible consequences for biological effects of some polyphenolic compound. *Acta pharmacologica sinica*, 27 (1) : 27p.
- **Hernandez-Ochoa L.R. (2005).** Substitution de solvants et matières actives de synthèse par combiné (solvant/actif) d'origine végétale. Thèse de Doctorat. Institut national polytechniques, Toulouse. France. 255p.
- **Hoffmann L. (2003).** Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes; analyse de l'interaction de la caféoyl-coenzyme A 3-O-méthyltransférase (CCoAOMT) avec son substrat et caractérisation fonctionnelle d'une nouvelle acyltransférase,

l'Hydroxycinnamoyl-CoA : shikimate/quinate hydroxycinnamoyl Transférase (HCT).
Thèse de Doctorat : Université de Louis Pasteur-Strasbourg I.

- **Horcajada M. (2006).** Unité de Nutrition Humaine (UNH). INRA Equation Nutrition n°62.
- **Hsiou-Y.Ding, Yang-ch. Wu, and Hang-Ch.Lin. (2000).** Journal of the Chinese chemical society, Vol (47) : 561-566p.
- **Huang, H.-C., Liao, S.-C., Chang, F.-R., Kuo, Y.-H., & Wu, Y.-C. (2003).** *Molluscicidal saponins from Sapindus mukorossi*, inhibitory agents of golden apple snails, *Pomacea canaliculata*. Journal of agricultural and food chemistry, 51(17) : 4916-4919p.
- **Hull S.E and Kennard O. (1978).** 9_ -Acetoxy-6(_ H),11(_ H)germacra-1_ ,10_ epoxy,4(5)trans-ene-6,12- olide, C17H24O5. Crystal Structure Communications, 7(1) :85-90p.

-I-

- **Ilic SB, Konstrantinovic SS, Todorovic ZB. (2004).** Antimicrobial activity of bioactive component from flower of *Linum capitatum Kit*. Physics, chemistry and technology : 3(1), page : 73-77p.
- **Iserin P. (2001).** Larousse Encyclopédie des plantes médicinales. Ed Larousse, pp10 ,335p.
- **Iserin P, Masson M et Restellini J.P. (2007).** Larousse des plantes médicinales. Identification, préparation, Soins .Ed. Larousse, Paris. France. 335 p.
- **Ito T, Ali Z, Furusawa M, Iliya I, Tanaka T, Nakaya K, Murata J, Darnaedi D, Oyama M, Iinuma M. (2005).** New resveratrol tetramers from the stem bark of *Upuna borneensis*. Chem. Biodivers, 12: 1673-1684p.

-J-

- **Jouda M.M. (2013).** The Antibacterial Effect of Some Medicinal Plant Extract and their Synergistic Effect with Antibiotic and Non-antibiotic Drugs By Islamic University-Gaza. Deanship of Graduate Studies Faculty of Science Biological Sciences Master Program. 102p
- **Jungkind D.L (1995).** Antimicrobial resistance : a crisis in health care ; [based on the proceedings of the Eastern Pennsylvania Branch of the American Society of Microbiology Symposium on Antimicrobial Resistance: a Crisis in Health Care - Clinical Laboratory and Epidemiologic Considerations, held November 11-12, 1993, in

Philadelphia, Pennsylvania]. Ed. Plenum Press, New York, NY [u.a.]. 248p.

-K-

- **Kahlouche-Riachi F. (2014).** Evaluation chimique et activités antibactérienne de quelques plantes médicinales d'Algérie. Thèse de doctorat, option sciences vétérinaires. Université de Constantine 1. 10. 104p.
- **Kansole M. (2009).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques lamiacées du Burkina Faso: cas de *Leucas martinicensis* (Jacquin) R. Brown, *Hoslundia opposita* Vahl et *Orthosiphon pallidus* Royle ex Benth. Mémoire (D.E.A) en Sciences Biologiques Appliquées, Burkina Faso.
- **Khaldi. F. Z. (2015).** Evaluation de l'activité antioxydante et anti-inflammatoire des plantes médicinales algériennes *Thymus vulgaris*, *Matricaria recutita* et *Anethum graveolens*. Mémoire de master biologie cellulaire et physiopathologie. Université frères Mentouri-Constantine. 22 p.
- **Khiri Fet Lalaoui B. (2007).** Activité antimicrobienne des polyphénols le cas d'extrait d'*Arbutus unedo*. Mémoire d'Ingénieur. Option contrôle de qualité et analyse. Université Abderrahmane Mira-Bejaia-Algérie. 42 p.
- **Kordali S, Cakir A, Ozer AH, Cakmakci R, Kesdek M and Mete E. (2008).** Antifungal, phytotoxic and insecticidal properties of essential oil isolated from Turkish *Origanum acutidens* and its three components, carvacrol, thymol and p-cymene. *Bioresour Technol*, 99 (18) : 8788-8795p.
- **Krief S. (2003).** Métabolites secondaires des plantes et comportement animal, surveillance sanitaire et observations de l'alimentation de chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Muséum National d'Histoire Naturelle. Thèse de Doctorat.
- **Kusuda M, Inada K, Ogawa T.O, Yoshida T, Shiota T, Tsuchiya T and Hatano T (2006).** Polyphenolic constituents structures of *Zanthoxylum piperitum* fruit and the antibacterial effects of its polymeric procyanidin on methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 70(6) :1423-1431p.

-L-

- **Labiod R. (2016).** Valorisation des huiles essentielles et des extraits de *Satureja calamintha nepeta* : activité antibactérienne, activité antioxydante et activité

- fongicide. Thèse de doctorat en biochimie. Université Badji Mokhtar Annaba. 1.19.20.75.78.79p.
- **Ladhem H. (2016).** Contribution à l'étude de l'effet antibactérien et antioxydant de l'extrait aqueux de *Tetraclinis articulata* (Thuya de Berbérie). Mémoire de Master, option sciences des aliments. Université de Tlemcen, Algérie 1. 22.52 p.
 - **Laid M, Hegazy F. and Ahmed A. A. (2008).** Sesquiterpene lactones from Algerian *Artemisia herbaalba*. *Phytochemistry lett*, 1 : 85-88p.
 - **Lambert R.J.W, Skandamis P.N, Coote P.J, Nychas G.J.E. (2001).** A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. *Appl. Microbiol*, 91: 453-462p.
 - **Latte LP, Kolodziej H. (2000).** Antifungal effects of hydrolysable tannins and related compounds on dermatophytes, mould fungi and yeasts. *Naturforsch*, 5 (5-6): 467-72.
 - **Lee H., Wang H.W., Su H.Y., Hao N.J. (1994).** The structure-activity relationships of flavonoids as inhibitors of cytochrome P-450 enzymes in rat liver microsomes and the mutagenicity of 2-amino-3-methyl-imidazo (4 ;5-f) quinoline. *Mutagenesis*, 9(2) : 101-106p.
 - **Leitao D.P, Polizello A.C, Ito I.Y, Spadaro A.C. (2005).** Antibacterial screening of anthocyanic and proanthocyanic fractions from cranberry juice. *J. Med. Food*, 8 (1): 36-40p.
 - **Lemaoui A. (2011).** Activités antioxydante et anticoagulante des huiles essentielles des graines de *Nigella sativa*. L. Algérienne. Magister en biochimie. Université Ferhat Abbas –Sétif. 1. 23. 24. 62p.
 - **Levy S.B, Marshall B. (2004).** Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med*, (10): 122-129p.

-M-

- **Mabry T.J, Markham K.R, And Thomas M.B, (1970).** The systematic identification of flavonoids. Springer-verlag, Berlin.
- **Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. (2011).** A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *Journal of Ethnopharmacology* 133 (2) : 261-277p.

- **Mamatha B. (2005)**. Screening of medicinals plants used in Rural Indian Folk medicine for treatment of diarrhea.
- **Marc T, Gerard W, Denis L. (2001)**. Classification des anti-inflammatoires in Guide pharmacologie. Etudiants et professionnels paramédicaux. 4ème Edition. 426p.
- **Marco J.A, J.F. Sanz-Cervera and Ocete G. (1994)**. New germacranolides and Eudesmanolides from north African *Artemisia herba-alba*. *J. Nat. Prod.*, 57(7) : 939-946p.
- **Marfak A. (2003)**. Radiolyse gamma des flavonoides. Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools: formation de depsides. Université de Limoges. Thèse de Doctorat.
- **Marjorie M.C. (1999)**. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 564-582p.
- **Markham K.R. (1982)**. Techniques of flavonoids identification. Academic press, London. Chap 1 et 2. 113 p.
- **Markham K.R. (1989)**. Methods in plant biochemistry. Acad. Press Ltd
- **Martinez M.A et al (2005)**. Flavonoides ; ed : Medellin. 7-21p.
- **Martini A, Katerere D.R, Eloff J.N. (2004)**. Seven flavonoids with antibacterial activity isolated from *Combretum erythrophyllum*. *J Ethnopharmacol*:93 (2-3): 207-12p.
- **Medjroubi K, Benayache F, Benayache S, Akkal S, Khalfallah N et Aclinou P. (1997)**. Guaianolides From *Centaurea Musimomum*. *Phytochemistry*, Vol (45) : 1449-1451p.
- **Mehdi S. (2008)**. La fréquence des bactéries multi résistante a l'hôpital Hassan ii de Settat .Thèse. [en ligne] .Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie. Rabat : Université Mohammed V Faculté de médecine et de pharmacie. 48.51p.
- **Mehrotra M, Dougherty J et Poppe C. (2003)**. La résistance aux antimicrobiens : De quoi s'agit il ? Recherche sur les politiques de santé (Canada). 6 p.
- **Modak B (2001)**. Actividad antibacteriana de flavonoides aislados des exudado resinosa de *Heliotropium sinnuatum*. Efecto del tipo de estructura. *Bol Soc Quim*, 47(1): 366-421.

- **Moreno S, Scheyer T, Romano C.S, Nojnov R. (2006).** Antioxydant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Rad Res*, 40(2): 223-31p.
- **Mors, W. B., Do Nascimento, M. C., Pereira, B. M. R., & Pereira, N. A. (2000).** Plant natural products active against snake bite—the molecular approach. *Phytochemistry*, 55(6) : 627- 642p.
- **Moufid A and Eddouks M. (2012).** Faculty of Sciences and Techniques Errachidia, B.P., 21, Errachidia, 52000, Morocco Pakistan Journal of Biological Sciences 15(24) : 1152-115p.
- **Muhtadi, Hakim E.H, Juliawaty L.D, Syah Y.M, Ahmad S.A, Latip J, Ghisalberti E.L. (2006).** Cytotoxic resveratrol oligomers from the tree bark of *Dipterocarpus hasseltii*. *Fitoterapia*, 77 : 550-555p.

-N-

- **Newman D.JetCragg G.M. (2007).** Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *Journal of Natural Product*, 70 (3) : 461p.
- **Normak H.B et Normak S. (2002).** Evolution and spread of antibiotic resistance. *J. Intern. Med.* (252): 91-106p.

-O-

- **Okigbo R.N, Mbajinka C.S, Njoku C.O. (2005).** Antimicrobial potentials of (UDA) *Xylopiya aethopica* and *Occinum gratissimum L.* some pathogenous of man. *Int. J. Mol. Med. Adv. Sci.*, 1 (4): 392-7p.
- **Okuda T. (2005).** Systematics and health effects of chemically distinct tannins in medicinal plants. *Phytochemistry*. 66. 2012 p.
- **Oleszek W, Sitek M, Stochmal A, Piacente S, Pizza C, Cheeke P(2001).** Resveratrol and other phenolics from the bark of *Yucca schidigera* Roezi. *J. Agric. Food Chem.*, 49: 747-752p.

-P-

- **Pallasch, T.J. (2003).** Antibiotic resistance. *Dental Clinics of North America*.47, 623-639. 160. Paul, S. (2005). *Bactériologie*. 6 ed. Dunod. Paris. 515 p.
- **Petignat. C, Blanc. D et Bally. F (2006).** *Microbiologie pathogénèse de l'infection, cours assistant stérilisation I.* 8 .14p.
- **Pierangeli G, Vital G, Windell Revera L.J, (2009).** *Plants Res*, (3)7 : 511p.

- **Pierpoint W.S. (1986).** Flavonoids in the human diet. In « Plant flavonoids in biology and medicine : Biochemical, pharmacological, and structure-activity relationships ». Eds. Cody V., Middleton E., Harborne J.B., Alan R. Liss. Inc (New York) : 125-140p.
- **Pietta P.G. (2000).** Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*. 63. 1035p.
- **Pistelli L et Giorgi I. (2012).** Antimicrobial properties of flavonoids. Chapitre 2. *Dietary phytochemicals and microbes*. Springer Science, Business Media Dordrecht. 33p.
- **Pocidalò J.J (1989).** Des infections d'origine microbiennes ou virale. In: Brisset C et Stoufflet J (Directeurs) *Santé et médecine, l'état des connaissances et des recherches*. Editions La découverte / Inserm / Orstom.
- **Prasad M.M, Seenayya G. (2004).** Effect of spices on the growth of red halophilic cocci isolated from salt cured fish and solar salt. *Food Research International*. 33: 793-798p. Proestos, C., Sereli, D., Komaitis, M. (2006) Determination of phenolic compounds in aromatic plants by RP-HPLC and GC-MS. *Food Chem*, (95): 44-52p.
- **Prescott L.M, Harley J.P, Klein D.A. (1995).** *Microbiologie*. De Boeck ed. 1014p.
- **Prescott L, Harley J et Klein D. (2003).** *Microbiologie*. Ed. De Boeck université.
- **Prescott L, Harley J et Klein D. (2007).** *Microbiologie*. 2^{ème} édition française. 806.807.813. 819p.

-R-

- **Recio M.C, Rios J.L, Villar A. (1989).** A review of some antimicrobial compounds isolated from medicinal plants reported in the literature 1978-1988, *Phototherapy. Res*, 3 : 117-125p.
- **Rojas A, Hernandez L, Pereda-Miranda R, Mata R. (1992).** Screening for antimicrobial activity of crude drug extracts and pure natural products from Mexican medicinal plants. *J. Ethnopharmacology*, 35 : 275-283p.

-S-

- **Saffidine K. (2015).** Etude analytique et biologique des flavonoïdes extraits de *Carthamus caeruleus L.* et de *Plantago major L.* Thèse de doctorat, option microbiologie. Université de Université Ferhat Abbes-Sétif-Algérie. 78-80p.
- **Samadi A. (2000).** Etude de l'extrait chloroformique d'Oudneya africana. Université El Hadj Lakhdar Batna. Thèse de Magister.

- **Sanjeev R, Bhavya K, Muntaj S.k, Glory B and Rajesh M. (2012).** Synergistic effect of some medicinal plants and antibiotics against few pathogenic bacteria. *International Journal of Biological and Pharmaceutical Research*, 3(8): 1000–1004p.
- **Scalbert A. (1991).** Antimicrobial properties of tanins. *Phytochemistry*, 30 : 3875-3883p.
- **Seaman F.C. (1982).** Sesquiterpenes lactones as taxonomic characters in asteraceae. In the botanical review. *Botanical garden*, Vol. (48): 121-594p.
- **Seddik K, Nadjat I, Abderrahmane B, Daoud H. and 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): 1273-280p.
- **Seeman P, Cheng D, Iles G. (1973).** Structure of membrane holes in osmotic and saponin hemolysis. *The Journal of cell biology*, 56(2) : 519-527p.
- **Seenivasan P. (2006).** *In vitro* antibacterial activity of som plant essential oils. *Jornal of complementary and alternative medicine*, Vol (9): 6-39p.
- **Segal R.D, Cohen S, Sokoloff and Zaitschek D.V. (1973).** New flavone from *Artemisia herbaalba*. *Lloydia*, 36(1) :103-5p.
- **Segal R.S, Sokoloff B, Haran D, Zaitschek V and Lichtenberg. (1977).** New sesquiterpene lactones from *Artemisia herba-alba*, *Phytochemistry*, 16 :1237-1241p.
- **Shunying Z, Yang Y, Huaidong Y, et al. (2005).** Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Chrysanthemum indicum*. *J. Ethnopharmacol*, 96 : 151-158p.
- **Sibanda T and Okoh A.I. (2007).** The challenges of overcoming antibiotic resistance: Plant extracts as potential sources of antimicrobial and resistance modifying agents. *African Journal of Biotechnology*, 6(25): 2886-2896p.
- **Singh S.B, Barrett J.F. (2006).** Empirical antibacterial drug discovery - foundation in natural products. *Biochem. Pharmacol*, (71) : 1006-1015p.
- **Sivakumaran S, Molan A.L, Meagher L.P, Kolb B. (2004).** Variation in antimicrobial action of pranthocyamidins from *Dorycium rectum* against rumen bacteria. *Phys Chem*, 5(3):106-111p.
- **Slavica B, Ilic SSK, B. Zoran BT(2004).** Flavonoids from flower of *Linum capitatum* kit. *Phys. Chem. Technol.* 2004, (3): 67-71p.

- **Sparg, S., Light, M., & Van Staden, J. (2004).** Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of ethnopharmacology*, 94(2), 219-243p.
- **Speroni E, Cervellati R, Innocenti G, Costa S, Guerra M, Dall'Acqua S, Govoni P. (2005).** Anti-inflammatory, anti-nociceptive and antioxidant activities of *Balanites aegyptiaca* L. Delile. *Journal of ethnopharmacology*, 98(1) :117-125p.
- **Stephanie F. (2009).** Transfert d'un gene de resistance aux beta-lactamines blaCTX-M-9 entre *Salmonella* et les enterobacteries de la ore intestinale humaine : inuence d'un traitement antibiotique. Medication.Universite Rennes 1.French.
- **Stöckigt J, Sheludko Y, Unger M, Gerasimenko I, Warzecha H, Stöckigt D. (2002).** Highperformance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary electrophoretic- electrospray ionization mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups. *Journal of chromatography A*, (967): 85-113p.

-T-

- **Taguri T, Tanaka T and Kouno I. (2006).** Antibacterial spectrum of plant polyphenols and extracts depending upon hydroxyphenyl structure. *Biol Pharm Bull*, 29(11) : 2226-2235p.
- **Talbert M, Willoquet G et Gervais R. (2009).** *Pharmaco clinique*, Wolters Kluwer France. 641. 648.655p.
- **Thangara J.H.S, Adjei O, Allen B.W and Portaels F. (2000).** In-vitro activity of ciprofloxacin, sparfloxacin, ofloxacin, amikacin and rifampicin against Ghanian isolates of *Mycobacterium ulcerans*. *Journal Antimicrobial Agents Chemoter*, 45 (2) : 231-233p.
- **Tigrine C. (2014).** Effets anticancéreux et chimio protecteur de l'extrait polyphénolique, riche en flavonoïdes, des feuilles de *Cléome arabica*. Thèse de doctoraten science. Université Ferhat Abbas Sétif. 34 p.
- **Tim Cushnie T.P, Lamb A.J. (2005)** Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*, (26) :343–356p.
- **Tsuchiya H and Linuma M. (2000).** Reduction of membrane fluidity by antibacterial sophoraflavanone G isolated from *Sophora exigua*. *Phytomedicine*, (7) : 161-165p.

-U-

- **Ulanowska K. (2006).** Differential antibacterial activity of genistein arising from global inhibition of DNA, RNA and protein synthesis in some bacterial strains. *Arch. Microbial*, 184 (5): 271-8p.

- **Urquiaga I et Leighton F. (2000).** Plant polyphenol antioxidants and oxidativestress. *Biol. Res.* 33 (2).

-V-

- **Varin L., Barron D., Ibrahim R.K. (1987).** Enzymatic assay for flavonoid sulfotransferase. *Anal biochem*, 161 : 176-180p.
- **Veličković A.S, Ristić M.S, Veličković D.T, Ilić S.N, and Mitić N.D.J. (2003).** .Serb. Chem. Soc, Vol 68 (6) : 435-445p.

-W-

- **Wagner H.** Pharmazeutische Biologie. Drogen und irhe inhaltsstaffe, Gustav Fisher Verlag. Sturtgart-New-York, 50p.
- **Waksmundzka-Hajnos M et Sherma J. (2011).** High Performance Liquid Chromatography in Phytochemical ience. *Chromatographic Science Series*, 477-478p.
- **Wollgast J, Anklam E. (2000).** Review on polyphenols in Theobroma cacao: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification, *Food Research International*, (33) : 423-447p.

-Y-

- **Yala D et al. (2001).** Classification et mode d'action des antibiotiques. *Médecine du Maghreb*, n°91.
- **Yezza S, Bouchama S. (2014).** Index des métabolites secondaires végétaux. Mémoire de licence biochimie fondamentale et appliquée. Université KasdiMerbah –Ouargla. 10 p.
- **Yu B, Tao H. (2002).** Glycosyl trifluoroacetimidates. 2. Synthesis of dioscin and *xiebai saponin I*. *The Journal of organic chemistry*, 67(25) : 9099-9102p.

-Z-

- **Zarrouki N. (2009).** Contribution à l'étude phytochimique de la plante *Tetraclinis articulata*, activité biologique et biochimique de la plante. Mémoire de magister en chimie organique. Université d'Oran. 46 p.
- **Zenk M.H., Juenger M. (2007).** Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry review*, (68) : 2757 – 2772p.
- **Zerargui F. (2015).** Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis L.* et caractérisation des substances bioactives. Thèse de Doctorat en Biochimie. Université Farhet Abbes-Sétif 1-Algérie. 126 p.

- **Zhang, Wen Jing , b Lars Olof Björn. (2009).** The effect of ultraviolet radiation on the accumulation of medicinal compounds in plants Fitoterapia FITOTE-01795; No of Pages 12.
- **Zoughlache, Ayachi A.N, Alloui O. Bennoune, Yakhlef S, Daas AmieurW, Bouzdi S, Djemai K, Boudjellal K and Abdessemed H. (2009).** Antibacterial activity of some fruits; berries and medicinal herb extracts against poultry strains of *Salmonella*. Am. Eurasian J. Agric. Environ. Sci, 6 (1):12-15p.

