



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères
Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : BIOLOGIE APPLQUEE

قسم : البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et Biothérapie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Evaluation de l'activité antibactérienne de sept espèces du genre Centaurea et la toxicité de l'espèce Centaurea papposa

Présenté par : MEZHOUD AMINA

Le :11 /06/2024

MEDKOUR OUMNIA IKHLAS

Jury d'évaluation :

Président : ADJEROUD Moussa (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : BELLIL Ines (Prof - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): BENCHIHEUB Meriem (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire 2023 - 2024

Remerciements

Avant tout , nous exprimons notre gratitude envers allah , le tout – puissant ,pour nous avoir donné la force et les moyens nécessaires pour accomplir ce travail .

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à **Mme Belil Ines** de nous avoir encadré et pour ses conseils et remarques précieuses ,merci pour votre disponibilité et vos encouragements .

Un grand merci aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail .

A Mr Adjroud Moussa pour le grande honneur de présider le jury

A Mme Benchiheb Meriem pour avoir examiné ce travail

Nous remerciant également **la doctorant Mll Bennouchene Djamila** pour votre aide ,information et disponibilité

Et sans oublier **Mr Boudersa Yasser** merci beaucoup, pour vos conseil , encouragements et votre aide

Dédicace

Le voyage n'a pas été court et ne devrait pas l'être.

Le rêve n'était pas proche et le chemin n'était pas facile,
mais nous l'avons réalisé.

Louange à Dieu pour l'amour, la gratitude et la reconnaissance, pour ce que nous sommes maintenant.

Je dédie le fruit de mes efforts et la joie que j'ai attendue
toute ma vie

à l'homme le plus important de ma vie, **à mon père**, celui qui m'a enseigné la foi, la patience et l'effort sur le chemin du succès... celui qui a été mon soutien et mon aide dans les moments difficiles... au roc sur lequel je me suis appuyé dans ma fatigue et ma tristesse... à mon bien-aimé et précieux, que j'aime autant que ce monde... à celui qui est le plus cher à mon cœur et le plus proche de moi.

À ma mère, mon ange pur et ma force après Dieu, mon premier et éternel soutien, ma dame aimante et belle au cœur généreux qui ne peut être rassasiée par toutes les paroles de remerciement et d'appréciation, je te dédie cette réussite qui, sans tes sacrifices, n'aurait pas existé. Je suis reconnaissant que Dieu t'ait choisie parmi les humains. Pour être ma mère.

À mes sœurs précieuses, **Hanane**, **Noor** et **Chorouk**, avec qui le chemin s'est adouci par leur compagnie et leur encouragement, que Dieu vous garde pour moi, force, amour et soutien pour mon cœur.

À ma sœur et mon soutien, **Abir**, que Dieu ait pitié de toi, ma chérie, mon encourageante depuis l'enfance, ma chérie et

ma joie resteront dans mon cœur et mon esprit jusqu'à ce que nous réalisions tous nos rêves, c'est une promesse.

À mon grand-père bien-aimé, que Dieu ait pitié de lui, mon premier soutien depuis ma première étape dans ma vie scolaire, que Dieu élève tes grades au paradis.

À ma douce princesse **Amira**, lumière de notre foyer.

À toute ma famille, ma grand-mère, que Dieu bénisse sa vie, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, vous avez toujours été mon soutien, je vous aime.

À mes chers amis avec qui j'ai partagé tous mes jours heureux et tristes, que Dieu vous garde près de mon cœur.

À mon partenaire et ami cher : Medkour oumnia ikhlas.

À moi-même, l'ambitieuse, j'ai réalisé ce qui était un rêve hier. Mon tapis qui a vu mes larmes dans les nuits difficiles témoigne maintenant de ma joie et de mon bonheur.

Amina.M

Dédicaces

A mes chers parents

À ma chère tante et deuxième mère

A mes chers frères et sœur

A toute ma famille

A tous mes amis

A tous ceux qui m'aiment

et

tous ceux qui j'aime

Oumnia Akhlas

Sommaire

CHAPITRE 01 : Généralités sur le genre étudié

Généralités sur le genre Centaurea	3
1.Distribution géographique	3
1.2. Dans le monde	3
2.2. En Algérie	4
3.Classification systématique.....	4
4- Description botanique	5
5.Utilisation traditionnelle	7
6. Les travaux scientifiques réalisés sur les centauree	8

chapitre 02: les métabolites secondaires

1.Classification des métabolites secondaires	10
2.1. Composés phénoliques.....	10
2.1.1. Les acides phénoliques	11
2.1.2. Flavonoïdes.....	12
2.1.3. Les tanins	14
• Les tanins hydrolysables.....	14
les tanins condensés	15
2.1.4. les lignines	16
2.1.5. Les coumarines	16
3.Les terpenoïdes	17

3.1. Classification des terpénoïdes	18
3.1.1. Les monoterpènes	18
4.1 Les sesquiterpènes	18
4.1. Classification des saponines	20
4.1.1. Saponines stéroïdes (ou stéroïdiques)	20
4.1.2. Saponines triterpènes:	20
5. Les alcaloïdes	21
5.1. Classification des alcaloïdes	21
5.1.1. Alcaloïdes vrais	21
5.1.2. Pseudo-alcaloïdes	22
5.1.3. Proto-alcaloïdes	22

Chapitre 03: Généralités sur les activités biologiques étudiées

1. Les Bactéries	24
2.1. Structure constante	25
2.2. Structure inconstante	25
3. Les différents types des bactéries	26
3.1. Bactéries à Gram positif	27
3.2. Bactéries à Gram négatif	28
4. Infection bactériennes	29

5. L'effet antibactérien.....	29
6. méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne.....	30
2. La toxicité.....	31
2.1. Généralités sur la toxicité.....	31
2.2. Évaluation des effets toxiques	31
2.2.1. La toxicité aiguë.....	32
2.2.2. La toxicité subaiguë et chronique	32

Partie 02 / chapitre 01 : Matériel et méthode

1. Matériel.....	34
1.1. Matériel végétal	34
1.2. Matériel biologique.....	34
2. Evaluation de l'activité antibactérienne.....	35
2.1. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide	35
3. Evaluation in vivo de la toxicité aiguë.....	39
3.1. La toxicité aiguë.....	39
3.2 Les animaux	39
3.3. Etude de la toxicité aiguë de l'espèce <i>Centaurea papposa</i> chez les souris.....	40
3.3.1. Analyses biochimiques	41
3.3.2. Analyses histologique	41

Chapitre 02: Résultats et discussion

1. Etude de l'activité antibactérienne des extraits des espèces du genre <i>Centaurea</i>	46
1.1. Résultats de l'activité antibactérienne des extraits butanoliques	47
1.2. Résultats de l'activité antibactérienne des extraits Dichlorométhanique.....	50
1.3. Résultats de l'activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle	52
2. Evaluation de l'effet toxique de l'extrait butanolique de <i>Centaurea papposa</i> (toxicité aiguë). 55	
2.1. Observations cliniques	55
2.2. Examen histologique.....	57
2.2.1. Observation macroscopique.....	57
2.2.2. Observation microscopique	58

➤ Liste Des abréviations

SM	Solution mère
DMSO	Diméthylsulfoxyde
L'OCDE423	Toxicité orale aigüe Méthode par classe de toxicité aigüe
HDL	High density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein
ALT	Alanine aminotransférase
AST	aspartate aminotransférase
ATCC	American Type Collection Culture
ST	Souris traité
AT	Animal traité

Figure 21 : Méthode d'ensemencement (originale).....	40
Figure 22 : Processus de dissection des souris (originale).....	41
Figure 23 : Processus de dissection des souris (originale).....	42
Figure 24 : Placement des organes dans les cassettes (originale).....	42
Figure 25 : Placement des organes dans les cassettes (originale).....	43
Figure 26 : Placement des organes dans les cassettes (originale).....	44
Figure 27 : Préparation des coupes histologiques (originale).	45
Figure 28 : Préparation des coupes histologiques (originale).	45
Figure 29 : Activité antibactérienne de l'extrait N-butanolique sur les trois bactéries.....	46
Figure 30 : Activité antibactérienne de l'extrait dichlorométhanolique sur les trois bactéries	46
Figure 31 : Activité antibactérienne de l'extrait acétate d'éthyle sur les trois bactérie	47
Figure 32 : Parenchyme hépatique de morphologie normale (originale).	58
Figure 33 : Tissu hépatique endommagé (original).	59
Figure 34 : Parenchyme Pulmonaires de morphologie normale (original).....	60
Figure 35 : Parenchyme Pulmonaires de morphologie normale (originale).....	60
Figure 36 :parenchyme cardiaque de morphologie normale (originale).....	61
Figure 37 : Tissu pulmonaire endommagé (originale).	62
Figure 38 :parenchyme pulmonaires de morphologie normale (originale).	62
Figure 39 : Congestion Vasculaire (originale).	63

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Localisation de quelques espèces de Centaurée	4
Tableau 2 : Effets thérapeutiques de quelques espèces du genre Centaurea	7
Tableau 3 : Travaux scientifiques réalisés sur certaines espèces du genre Centaurea	8
Tableau 4 : Formule générale des acides phénoliques	12
Tableau 5 : Formule générale des acides phénoliques	19
Tableau 6 : Formule générale des acides phénoliques	36
Tableau 7 : Activité antibactérienne des extraits butanoliques vis-à-vis de Escherichia coli représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	47
Tableau 8 : Activité antibactérienne des extraits butanoliques vis-à-vis de Staphylococcus aureus représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	48
Tableau 9 : Activité antibactérienne des extraits butanoliques vis-à-vis de Staphylococcus aureus représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	49
Tableau 10 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de Escherichia coli représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	50
Tableau 11 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de Escherichia coli représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	50
Tableau 12 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de Escherichia coli représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	51
Tableau 13 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de Escherichia coli représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	52
Tableau 14 : Activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle vis-à-vis de Staphylococcus aureus représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	53
Tableau 15 : Activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle vis-à-vis de Staphylococcus aureus représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	53

Tableau 16 : Activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle vis-à-vis de <i>Staphylococcus aureus</i> représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm	55
Tableau 17 : Résultats des analyses biochimiques des souris	57

Introduction

Introduction

Les plantes ont toujours fait partie de la vie quotidienne des humains à travers les âges, l'homme a pu compter de la nature pour subvenir à ses besoins fondamentaux : nourriture, abris et vêtements (**Gurib-Fakim, 2006**). Le monde végétal regorge de ressources et de vertus dont l'homme tire non seulement sa nourriture, mais aussi des substances actives qui profitent souvent à son organisme, qui souffre parfois de troubles insidieux (**Baba-Issa, 2000**). L'usage thérapeutique des vertus extraordinaires des plantes pour soigner toutes les maladies humaines est très ancien et évolue avec l'histoire de l'humanité (**Gurib-Fakim, 2006**).

Les plantes représentent une source de principes actifs dont l'usage traditionnel et médicinal est connu de longue date (**Liu et al., 2015**). Ils sont capables de produire une large gamme de métabolites qui ne sont pas impliqués dans le métabolisme primaire, mais représentent des produits du métabolisme secondaire, par exemple les polyphénols, les flavonoïdes, les saponines, etc (**Shasheerka et al., 2015**). Les plantes produisent également des composés organiques dotés d'une activité antimicrobienne. Ces composés sont intéressants car la résistance aux antibiotiques est devenue un problème de santé publique à l'échelle mondiale, notamment en ce qui concerne les maladies d'origine alimentaire et les infections nosocomiales (**Anderson et al., 2001**).

Actuellement, selon l'Organisation mondiale de la santé, plus de 80 % de la population mondiale utilise des médicaments à base principalement de matières végétales. Par ailleurs, environ 25 % des prescriptions médicales sont basées sur des plantes médicinales, et environ 60 à 70 % des médicaments antibactériens et anticancéreux sont des substances d'origine naturelle (**Diallo, 2005**).

L'Algérie possède une flore riche et diversifiée. Parmi les plantes médicinales qui composent le couvert végétal, il existe un grand nombre d'espèces de la famille des Astéracées, et parmi les espèces de cette famille nous avons *C. sphaerocephala*, *C. tougourensis*, *C. napifolia*, *C. fragilis*, *C. papposa*, *C. solstitialis*, et *C. dimorpha* qui appartiennent au genre *Centaurea*.

Dans cette optique, l'objectif principal de notre travail de master est d'évaluer l'effet antibactérien de ces espèces sur trois souche bactériennes pathogènes. Et comme les plantes sont aussi connues pour leurs effets toxiques, toute substance bioactive, à forte ou à faible dose et en cas d'ingestion prolongée, est susceptible d'entraîner des effets indésirables, voire

Intrduction

nocifs. Ceci nous a amené à étudier l'effet toxique de *Centaurea papposa* in vivo dans le but d'évaluer la *cytotoxicité* de cette plante algérienne. Ces deux activités d'évaluation sont donc réalisées dans le but de valoriser ces plantes endémiques.

Le mémoire de master comporte deux parties:

La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique, elle est constituée de trois chapitres, le premier sur le genre étudié (*Centaurea*), le deuxième sur les métabolites secondaires, et le troisième sur les activités biologiques que nous avons étudiées.

La seconde partie concerne la partie expérimentale, qui comporte aussi deux chapitres l'un sur la présentation de matériel et des méthodes utilisées pour réaliser les expérimentations, et l'autre sur les résultats obtenus et leur discussion. Et une conclusion résumera l'ensemble du travail réalisé.

Synthèse

Bibliographique

CHAPITRE 01

Généralités sur le genre

Centaure

Généralités sur le genre *Centaurea*

Le genre *Centaurea* appartient à l'ordre des *Astérales* de la famille des *Astéracées*. La plante, qui compte entre 350 et 600 espèces, se trouve principalement dans la partie orientale. Cependant, cette espèce est connue pour devenir une mauvaise herbe dans les zones non indigènes. De plus, ces plantes peuvent causer ici de graves problèmes en raison de leur propagation. Par exemple, certaines espèces produisent dans leurs racines de puissantes toxines qui peuvent affecter la croissance des plantes voisines (**Hierro & Callaway, 2003, Vivanco et al., 2004**). D'autres espèces (telles que le starthislte jaune) sont non comestibles et toxiques pour les chevaux. Toutefois, ces dommages peuvent survenir si la maladie se propage de manière incontrôlée. La plupart de ces espèces sont inoffensives et même décoratives. Ils jouent également un rôle important dans l'alimentation des insectes tels que les papillons (dont le bleu de Karner, et les papillons de nuit). Leur rôle dans la nutrition s'étend également aux humains. Parce que les fleurs attirent beaucoup de pollinisateurs, le miel de cette plante est considéré comme le meilleur type de miel produit dans les Appalaches et aux États-Unis. (**DINCĂ, VASILE et DINCĂ, 2017**).

1. Distribution géographique

1.2. Dans le monde

Les espèces de *Centaurea* sont largement réparties depuis l'Europe, l'Asie, l'Afrique tropicale jusqu'en Amérique du Nord. en Australie, au Canada et aux États-Unis (**Mishioet al., 2006**). Et dans le bassin méditerranéen, considéré comme le centre de la diversité des espèces de *Centaurea* (tableau 1) (**Hellwiget al., 2004**).

Les Centaurées sont des plantes à résine ou à essence sans latex, ils se multiplient par touffes ou par semis, généralement au printemps. Elles se développent sur différents types d'habitats (**Hechaichiet al., 2023**), tels que les déserts et semi-déserts, les montagnes escarpées, les hautes montagnes, les terres agricoles, les zones inondées saisonnières, les zones semi-arides et semi-ensoleillées (**Hellwiget al., 2004**).

Tableau 1 : Localisation de quelques espèces de Centaurée (Mishio et al., 2006).

Espèce	Localisations
<i>C.calcitrapa, C.hololeuca</i>	Algérie
<i>C.chamaerhaponticum, C.pullata</i>	Afrique du nord
<i>C.pubescens, C.musimomum</i>	Région de Méditerranéenne
<i>C.maroccana, C.ptosimopappa</i>	Toute L'Europe
<i>C.solstitialis, C.diffusa</i>	Europe de l'Est
<i>C.ruthencia, C.tougourensis</i>	Saharienne

2.2. En Algérie

L'Algérie présente une végétation riche et très étendue, en raison de ses conditions géographiques et climatiques uniques. Il existe plus de 3 000 espèces végétales appartenant à de nombreuses familles botaniques, dont 15 % sont endémiques. De nombreuses plantes appartenant à la famille des Astéracées sont cultivées pour leur valeur nutritionnelle ou comme plantes ornementales. Le genre *Centaurea* contient plus de 500 espèces ; 45 d'entre elles poussent naturellement en Algérie et sept au Sahara (**Hechaichiet al., 2023**).

3. Classification systématique

La classification des *Centaurea* selon **Cronquist (1988)**

- **Règne** : Plantae
- **Sous-Règne** : Tracheobionta
- **Embranchement** : Spermaphytea
- **Sous-Embranchement** : Angiospermea
- **Classe** : Magnoliopsida (Dicotylédonea)
- **Sous-classe** : Asterideae
- **Ordre** : Asterales
- **Famille** : Asteraceae
- **Genre** : *Centaurea*

4- Description botanique

Les centaurees sont des plantes herbacées annuelles, bisannuelles ou vivaces à feuilles alternes. Comme toutes les inflorescences, les fleurs ou panicules sont disposées en capitules multi-fleurs monomorphes ou dimorphes, entourés d'une gaine ovale ou sphérique avec des bractées imbriquées sur plusieurs rangées. Dans le cas des espèces du genre *Centaurea* les fleurs sont toutes multiflories tubulaires, monomorphes ou dimorphes, avec un péricarpe (souvent stérile) qui s'ouvre largement en cinq lobes. La plupart du temps, leur couleur varie entre le rose, le violet et le pourpre, mais il existe également certaines espèces à fleurs jaunes. Ces fleurs sont entourées d'une gaine ovale ou sphérique à bractées imbriquées et inégales sur plusieurs rangées comme les artichauts, ces bractées peuvent être ciliées (cas le plus courant) ou épineuses, L'observation est nécessaire pour déterminer l'espèce. Caractère plat ou sous-plat, abondamment garni de poils. Les fruits sont allongés ou ovales, lisses, à hile latéral, profonds, barbus ou imberbes, portant une aigrette assez courte simple ou double, permanents ou caduques (figure 1) (**Quezel et Santa, 1963**).



Figure 1 : Quelques espèces du genre *Centaurea* (HiLPOLD, GARCIA-JACAS, VILATERSANA et SUSANNA, 2014)

(A), *C. ornata*; (B), *C. cyanus*; (c), *C. lycopifolia*; (d), *C. benedicta*; (E), *C. akamantis*; (F), *C. hierapolitana* ; (G), *C. hyrcanica*; (H), *C. exarata*; (i), *C. patula*; (J), *C. tenorei*; (K), *C. alba*; (L), *C. pulvinata*; (M), *C. horrida*; (N), *C. princeps*; (o), *C. panormitana*.

5.Utilisation traditionnelle

Le genre *Centaurea* contient une variété de métabolites biologiquement actifs, notamment des lactones sesquiterpéniques, des triterpènes, des avonoïdes et des lignanes (Reda, et al., 2023). En raison de cette diversité métabolique, de nombreuses espèces du genre *Centaurea* ont été utilisées en médecine traditionnelle pour traiter diverses affections et maladies. Ces espèces du genre sont utilisées comme traitements anticancéreux, anti-inflammatoires, antinociceptifs, antipyrétiques, antiarthropathiques, antinéoplasiques, anti-ulcérogènes et antimicrobiens. Ils sont utilisés pour traiter les douleurs rhumatismales, les problèmes cardiovasculaires, les maux de tête, les symptômes gastro-intestinaux et les parasites, ainsi que comme analgésiques, stimulants et cicatrisants. Elles sont très actives dans les systèmes vivants et présentent donc un fort intérêt médicinal, ce qui explique l'utilisation à long terme de ces plantes en médecine traditionnelle (tableau 2) (Hechaichi, et al., 2023).

Tableau 2 : Effets thérapeutiques de quelques espèces du genre *Centaurea*

Espèces	Propriétés thérapeutiques	Références
<i>C. kilaea</i>	Présente une activité antiproliférative	(Sen et al., 2017)
<i>C. antiochia</i>	Présente une activité antitumorale	(Ozcanet al., 2016)
<i>C. urvillei</i> , <i>C. albonitens</i> , <i>C. drabifolia</i> et <i>C. ensiformis</i>	Présente un effet antioxydant	(Hamedeyazdanet al., 2017 ; Ozsoyet al., 2015 ; Uguret al., 2009 ; Zengin et al., 2011, 2012)
<i>C. sessilis</i> , <i>C. armena</i> , <i>C. cheirolopha</i> , <i>C. lycopifolia</i> et <i>C. aladagensis</i>	ont présenté une activité antimicrobienne	(Köseet al., 2007, 2016 ; Ozsoyet al., 2015 ; Yayliet al., 2005)

6. Les travaux scientifiques réalisés sur les centaurées

Le tableau suivant résume certains des travaux scientifiques réalisés sur certaines espèces du genre *Centaurea* (tableau 3).

Tableau 3 : Travaux scientifiques réalisés sur certaines espèces du genre *Centaurea*

Espèce	Travaux scientifiques	Références
<i>Centaurea lipii</i>	Cette étude vise à explorer le métabolome de <i>C. lipii</i> et à le comparer avec d'autres membres du genre dans le cadre de la détermination de ses principes bioactifs. Une approche d'analyse LC-MS/MS simultanée combinée à des réseaux moléculaires basés sur des caractéristiques a été adoptée pour fournir un aperçu complet de la diversité métabolique des espèces de <i>Centaurea</i> égyptiennes.	(Redaet al., 2023)
<i>Centaurea iberica</i>	étude de différentes activités biologiques (Activité antibactérienne, Activité antifongique, Activité anticancéreuses, Test d'élimination des radicaux libres DPPH, Essai de puissance réductrice)	(Bibi et al., 2023)
<i>Centaurea dissecta</i>	Enquête phytochimique sur <i>Centaurea dissecta</i> a conduit à l'isolement de trente-deux composés appartenant à différentes classes chimiques. Les concentrations phénoliques et flavonoïdes des extraits d'EtOAc dissous dans du n-	(Badaouiet al., 2024)

	BuOH ont également été mesurées. La structure chimique de ces composés a été déterminée en utilisant une combinaison de spectrométrie RMN et de spectrométrie de masse (ESI-MS) et une comparaison avec les valeurs de la littérature.	
<i>Centaurea tenorei</i>	Un panel de SNP obtenus par génotypage par séquençage a été utilisé pour des études sur le génotype, le mélange et l'inférence chromosomique	(De Luca, Del Guacchio, Cennamo, Paino et Caputo, 2023)
<i>Centaurea triumfetii</i>	Composition chimique, analyse comparative et activité microbienne de composés sélectionnés de l'huile essentielle de <i>Centaurea atriumfetii</i>	(Carevet al., 2023)
<i>C.iberica, C.virgata, C.verutum, C.hyalolepis, C.solstitialis, C.ammocyanus</i>	Etude de la morphologie du pollen de ces espèces sélectionnées du genre <i>Centaurea</i>	(R. Joujeh, S. Zaida et S. Mona, 2019)
<i>Centaurea paphlagonica</i>	Etude de la cytotoxicité et de l'activité antiprolifératives	(Tüfekçiet al., 2023)
<i>Centaurea parviora</i>	Produits phytochimiques, potentiels antioxydants et antimicrobiens et analyse LC-MS de <i>Centaurea parviora</i>	(Hechaichiet al., 2023)
<i>Centaurea nicaeensis</i>	Dans cette étude, les chromosomes mitotiques de <i>Centaurea nicaeensis</i> sont caractérisés. Grâce à diverses techniques cytogénétiques, des informations fondamentales sur l'organisation génomique de l'espèce ont été obtenues.	(NASSAR, BENAMARA-BELLAGHA, et KHALFALLAH, 2023)

CHAPITRE

Les Métabolites Secondaires

Généralités:

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes (**Boudjouref, 2011**). Ces métabolites constituent un groupe diversifié de molécules impliquées dans l'adaptation des plantes à leur environnement, mais ne font pas partie des principales voies biochimiques de croissance et de reproduction cellulaires.

L'intérêt pour les métabolites secondaires des plantes a considérablement augmenté ces dernières années, en raison de leurs divers effets antioxydants, antiviraux, antibactériens et anticancéreux (**Harinder et al., 2007**). Il participe activement à la tolérance des plantes à divers stress (attaque d'insectes pathogènes, sécheresse, rayonnement ultraviolet). D'un point de vue appliqué, ces molécules constituent souvent la base des principes actifs des plantes médicinales (**Ayyad, 2013**).

1. Classification des métabolites secondaires

Ils sont répartis en trois grandes familles chimiques selon (**Boudjouref, 2011**).

- Les polyphénols, ou composé phénoliques
- Les terpenoïdes
- Les alcaloïdes

2.1. Composés phénoliques

Les composés phénoliques ou polyphénols sont des métabolites secondaires caractérisés par la présence d'un cycle aromatique portant des groupes hydroxyles libres ou ayant réagi avec des glucides. Ils sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieures (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines et bois) (**Bouchouka, 2016**).

L'élément structurel de base qui distingue les composés phénoliques est la présence d'au moins un noyau benzénique (Figure02) auquel est directement attaché au moins un groupe hydroxyle ainsi que des groupes fonctionnels (ester, ester méthylique, glycoside, etc.) (**Brunton, 1999**).

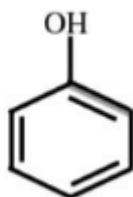


Figure 2 : Structure de noyau phénol (Stauber et Al., 1999).

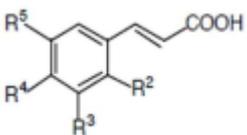
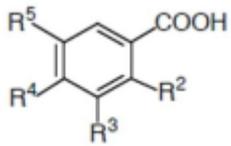
Les polyphénols, qui constituent une immense famille de plus de 8 000 composés naturels, sont répartis en plusieurs classes: les flavonoïdes, qui représentent plus de la moitié des polyphénols, Les tanins, qui sont des produits de polymérisation des flavonoïdes, Les acides phénoliques, les coumarines, les lignanes et d'autres classes sont présents en grand nombre (Dacosta, 2003).

Les composés phénoliques sont commodément classés en fonction du nombre d'atomes de carbone dans la squelette de base (DaCosta, 2003).

2.1.1. Les acides phénoliques

Le terme acide phénolique peut être appliqué à tous les composés organiques contenant au moins une fonction carboxyle et une fonction hydroxyle phénolique (Brunton, 2009) Les acides phénoliques sont abondants dans les aliments et se répartissent en deux catégories : les dérivés de l'acide benzoïque et les dérivés de l'acide cinnamique (tableau 04) Les acides hydroxycinnamiques sont plus courants que les acides hydroxybenzoïques et comprennent principalement les acides pumarique, caféique, férulique et sinapique (Pandey et Rizvi, 2009).

Tableau 4 : Formule générale des acides phénoliques (Frédéric, 2022).

Acides hydroxycinnamiques	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Acides hydroxybenzoïques
					
Acide cinnamique	H	H	H	H	Acide benzoïque
Acide ortho-coumarique	OH	H	H	H	Acide salicylique
Acide para-coumarique	H	H	OH	H	Acide parahydroxybenzoïque
Acide para-coumarique	OH	H	H	OH	Acide gentisique
Acide caféique	H	OH	OH	H	Acide protocatéchique
Acide férulique	H	OC H₃	OH	H	Acide vanillique
	H	OH	OH	OH	Acide gallique
Acide sinapique	H	OC H₃	OH	OC H₃	Acide syringique

2.1.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent le plus grand groupe de composés phénoliques végétaux, représentant plus de la moitié des huit mille composés phénoliques naturels. Les flavonoïdes sont des composés de faible poids moléculaire constitués de 15 atomes de carbone, disposés dans la configuration: C6-C3-C6 (Figure 03) (Balasundram et al., 2006).

Les flavonoïdes sont généralement constitués de deux cycles benzéniques (cycles A et B) liés à un hétérocycle contenant de l'oxygène (cycle C) (Cao et Deng, 2004).

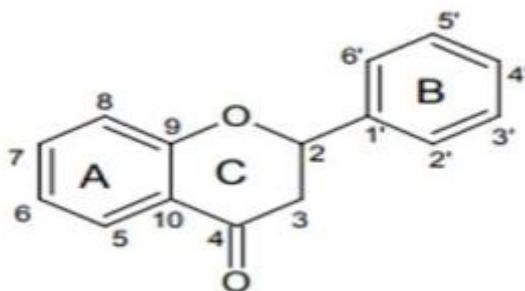


Figure 3 : Structure de base des flavonoïdes (Stalikas, 2007).

Les différences dans les modèles de substitution dans le cycle C donnent naissance aux principales classes de flavonoïdes, à savoir. Flavones, flavonols, flavanes, flavonones et anthocyanidines. Les flavones et les flavonols sont les plus répandus et les plus diversifiés sur le plan structural. Les substitutions des cycles A et B donnent naissance à différents composés au sein de chaque classe de flavonoïdes (Figure04) Ces substitutions peuvent inclure l'oxygénation, l'alkylation, la glycosylation, l'acylation et la sulfatation (**Balasundram et al., 2006**).

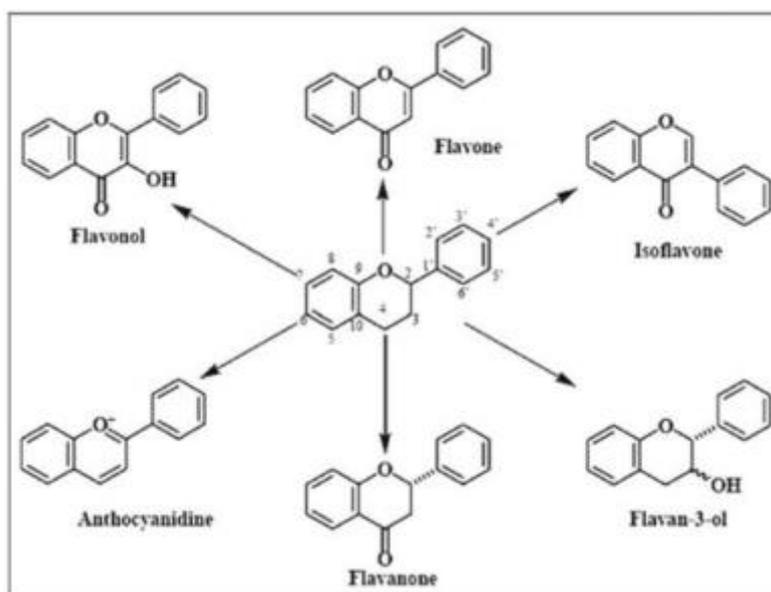


Figure 4 : Les principales familles de flavonoïdes (Chira, 2008)

2.1.3. Les tanins

Les tannins (ou tanins) sont des substances d'origine végétale, appartiennent aux polyphénols (**Berthod et al., 1999**), solubles dans l'eau (**Akiyama et al., 2001**).

Cette classe définit le nom descriptif général du groupe des substances phénoliques polymériques, qui ont une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 Da, et qui en plus des réactions classiques des phénols, présentent la propriété de précipitation des alcaloïdes, des gélatines et autres protéines (**Boushouka , 2016**).

Selon (**Toni et al., 2013**) les tanins jouent également un rôle dans la protection des plantes contre les rayons UV et les radicaux libres, et dans la défense contre les agents pathogènes (animaux, insectes, champignons et bactéries). De plus, ils sont connus comme facteurs de protection de certaines plantes contre la sécheresse en raison de différents mécanismes moléculaires (**Pizzi et Cameron, 1986**).

Structurellement, les tanins sont divisés en deux catégories : les tanins hydrolysables et les tanins condensés (**Haslm, 1994 ; Clifford et Scalbert, 2000 ; Santos-Buelga et Scalbert, 2000**).

- **Les tanins hydrolysables**

Il s'agit des esters du D-glucose et de l'acide gallique ou ses dérivés, notamment l'acide ellagique (**Cowan, 1999 ; O'Connell et Fox, 2001**), Ces substances sont facilement hydrolysées par voie chimique ou enzymatique (tanase) (Figure 5) (**Ribéreau, 1968**).

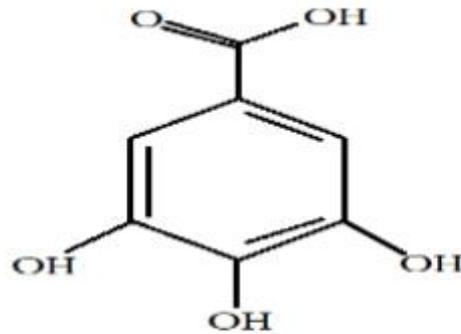


Figure 5 :Structure des tanins hydrolysables (Ribéreau, 1968).

les tanins condensés

Sont des polymères d'unités flavonoïdes liées par de fortes liaisons de carbone ne sont pas hydrolysables mais peuvent être oxydées par des acides forts libérant des anthocyanidines (Hopkins, 2003). Les tanins condensés se caractérisent par l'absence de sucre (Figure 6) (Allal, 2016).

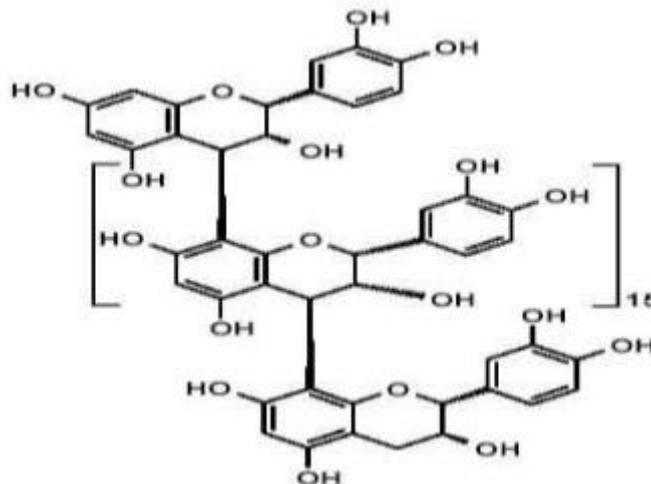


Figure 6 :Structure des tanins condensés (Gavot, 2009).

2.1.4. les lignines

La lignine est un très gros polymère, insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques, il est donc impossible de l'extraire sans la soumettre à une dégradation importante (Sakagami et *al.*, 2005)

Les lignines sont les principaux composants de la paroi cellulaire (Lyle, Senthil, Michiyo, et Oliver, 2005). Ils forment une structure hétérogène et servent en même temps à maintenir leur intégrité structurale. Ainsi qu'un échafaudage pour les polysaccharides

Les polysaccharides augmentent le caractère hydrophobe de la structure de la lignine, facilitant le transport de l'eau dans les tissus et empêchant l'absorption de l'eau (Figure07) (Holderness et al., 2008).

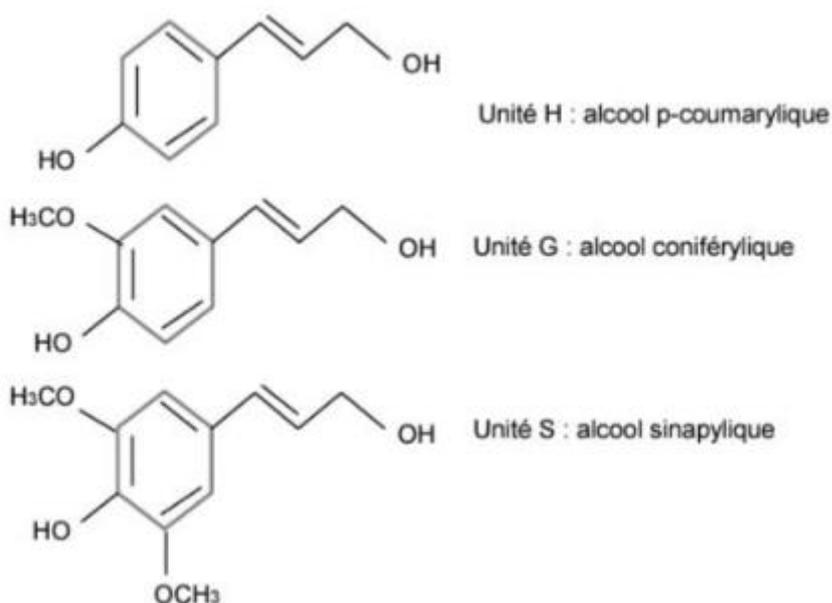


Figure 7 :unités monolignols (monomères de la lignine) (Frédéric, 2022) .

2.1.5. Les coumarines

Les coumarines constituent une classe importante de produits naturels, car elle dégage une odeur distinctive semblable à celle du foin frais. À l'exception des algues, ces composés sont les composants caractéristiques de règne végétal chlorophyllien. Les familles

les plus riches en coumarines sont: Les Légumineuses, les Rutacées, les Apiacées et les Thymeleaceae. On les retrouve dans toutes les parties de la plante, notamment dans les fruits et les huiles essentielles de graines (**Deina et al., 2003 ; Booth et al., 2004**).

Les coumarines ont des effets différents sur la croissance des plantes selon sa concentration et également selon les espèces. Elle sont principalement présents dans la cellule végétale sous forme glycosylée. Cette glycosylation est une forme de stockage qui permet d'éviter les effets toxiques de ces molécules. Elles sont considérés comme des phytoalexines, c'est-à-dire des métabolites que la plante produit en grande quantité pour lutter contre les infections causées par des champignons ou des bactéries. La coumarine peut également être trouvée dans le règne animal et dans certains micro-organismes (**Hoffman, 2003**).

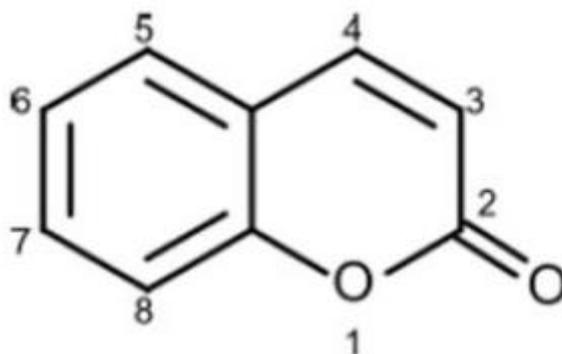


Figure 8 : unités monolignols (monomères de la lignine) (**Frédéric, 2022**).

3. Les terpenoïdes

Les terpènes, en général, sont des substances lipophiles dérivées d'une unité simple contenant cinq atomes de carbone appelée isoprène. Sa grande diversité est due au nombre d'unités de base qui composent la chaîne, ainsi qu'aux différentes méthodes d'assemblage.

La formation de structures cycliques, l'ajout de fonctionnalités dont l'oxygène et la conjugaison avec des sucres ou d'autres molécules peuvent rendre leurs structures complexes (**Hopkins, 2003**). Selon le nombre d'unités isoprène qui composent les terpènes, on distingue

les monoterpènes (C10), les sesquiterpènes en (C15), les diterpènes (C20), les triterpènes (C30), les tétraterpènes (C40) et les polyterpènes qui comportent plus de 500 carbones. Les monoterpènes et les sesquiterpènes volatiles sont les principaux composants des huiles essentielles (**Lamarti et al. 1994**).

3.1. Classification des terpénoïdes

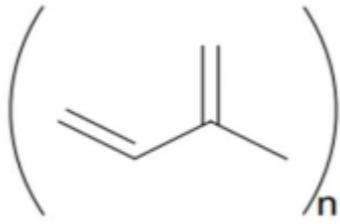
3.1.1. Les monoterpènes

Les composés monterpéniques sont constitués de deux unités isoprène. Leur formule chimique brute est $C_{10}H_{16}$ (**Rahal, 2004**). Ces composés peuvent être des monoterpènes acycliques (myrcène, ocimènes), des terpènes monocycliques (α - et γ -terpènes, p-cymène), ou encore des monoterpènes bicycliques (pinène, Δ^3 -carène, camphène, sabinène). Selon (**Brunyton, 1999**), la réaction des cations intermédiaires justifie la présence de plusieurs molécules caractérisées par des fonctions différentes : alcools, cétones, esters, aldéhydes, esters, peroxydes, phénols.

4.1 Les sesquiterpènes

Le sesquiterpène contient trois unités isoprène. Sa formule chimique est $C_{15}H_{24}$ (Belaiche, 1979). Ils présentent une grande diversité de structures donnant naissance à un grand nombre de molécules (Rahal, 2004). Les sesquiterpènes, comme les monoterpènes, peuvent également être acycliques (farnésol), monocycliques (humulène, α -zingibène) ou polycycliques (matricine, artianoïne, bêta-artémisinine). Ils contiennent également des fonctionnalités telles que des alcools (farnésol, carotol, β santalol, patchoulol), cétones (nootkatone, cis-longipinane-2.7-dione, β -vétivone), aldéhydes (sinensals), esters (acétate de cédryle) (**Bruneton, 1999 ; Laouer, 2004**).

Tableau 5 : Formule générale des acides phénoliques (Frédéric, 2022).

Isoprène = terpène 	N	Classe	Exemple
	1	C5	Hemiterpène
2	C10	Monoterpène	Nérol
3	C15	Sesquiterpène	vitamine E
4	C20	Diterpène	Huiles essentielles
6	C30	Triterpène	Phytostérols
8	C40	Tétraterpène	Caroténoïdes
>8	>40	Polyterpène	Protéines

4. Les saponosides

Les *saponosides* ou les saponines, constituent une classe spécifique de métabolites secondaires, qui sont des produits naturels présents en abondance dans le règne végétal

(Sparge et al., 2004), Leur nom vient du mot latin « sapo » signifiant « savon » en raison de leurs propriétés à former des solutions moussantes en présence d'eau (Finken et al., 2007).

Les saponines agissent comme une barrière chimique contre les agents pathogènes et les herbivores (Finken et al., 2014). Les saponines se trouvent dans les tissus végétaux les plus vulnérables aux attaques fongiques, bactériennes et d'insectes (Cheok et al., 2014). Structuellement, les saponines sont constituées d'une structure stéroïdienne ou triterpénique portant un (monodesmoside) ou plusieurs sections sucres (bidesmoside, (tridesmoside).

La nature des sections osidiques contenues dans les saponines est très diversifiée.

Les monosaccharides les plus courants sont le D-glucose, le D-galactose, le L-rhamnose, le L-arabinose, le D-xylose, le D-fucose, l'acide D-glucuronique et l'acide D-galacturonique (Deore et al., 2009).

4.1. Classification des saponines

les saponines sont classées Selon la nature de l'aglycone en deux groupes :

4.1.1. Saponines stéroïdes (ou stéroïdiques)

Les stéroïdiques se trouvent presque exclusivement dans les angiospermes monocotylédones et ont une structure spirostane avec 27 atomes de carbone qui contiennent généralement six cycles. Dans certains cas, le groupe hydroxyle en position 26 est impliqué dans une liaison glycosidique pour produire le squelette de furostane (Figure 9) (Sparg *et al.*, 2004).

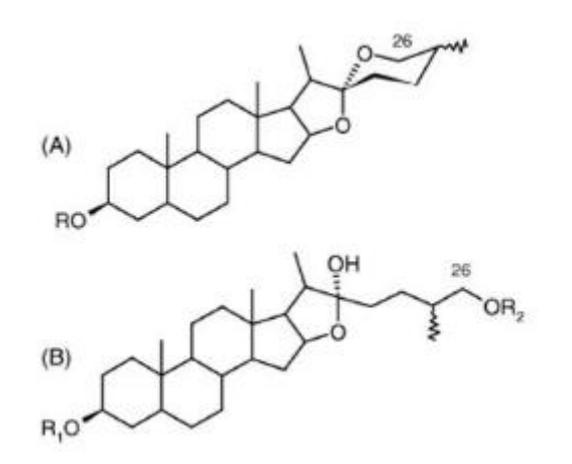


Figure 9 : Squelettes de spirostane stéroïdien (A), furostane stéroïdien (B) (Sparg *et al.*, 2004).

4.1.2. Saponines triterpènes:

Elles sont les plus abondantes et se trouvent principalement dans les angiospermes dicotylédones. Les saponines triterpéniques sont constituées d'un aglycone triterpénoïde (Figure 10) formé d'une structure de 30 atomes de carbone (Sparg *et al.*, 2004). Ce sont des dérivés du noyau α ou β -amyrine (Deore *et al.*, 2009).

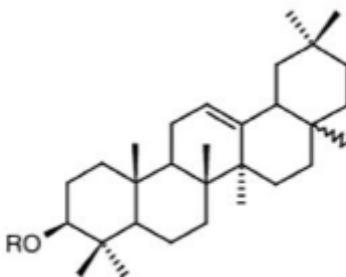


Figure 10 : Squelette de saponine triterpénoïde (Sparg et al., 2004).

5. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes constituent une grande famille de molécules chimiquement hétérogènes. Leurs caractéristiques communes sont la présence d'au moins un atome d'azote et leur forte activité biologique. L'atome d'azote accepte souvent un proton lui conférant un caractère légèrement basique en solution (d'où son nom d'alcaloïde). La grande majorité des alcaloïdes sont hétérocycliques, bien que certains composés azotés aliphatiques (non cycliques) tels que la mescaline et la colchicine soient parfois classés comme alcaloïdes. Il existe environ 10 000 alcaloïdes (Southon et Buckingham, 1989).

5.1. Classification des alcaloïdes

On distingue trois types d'alcaloïdes (Bruneton, 1999)

5.1.1. Alcaloïdes vrais

Selon certains auteurs, ils seraient issus uniquement du règne végétal. Ils existent sous forme de sel et peuvent être biosynthétiquement formés à partir d'un acide aminé (Figure 11)

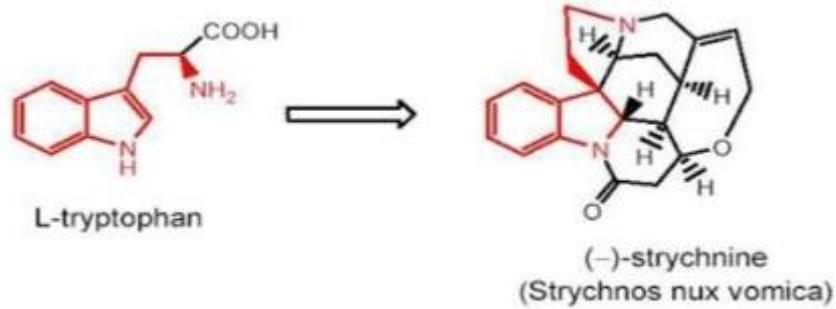


Figure 11 : Structure des alcaloïdes vrais.

5.1.2. Pseudo-alcaloïdes

Les pseudoalcaloïdes présentent souvent toutes les propriétés des vrais alcaloïdes mais ne sont pas dérivés d'acides aminés (**Figure 12**).

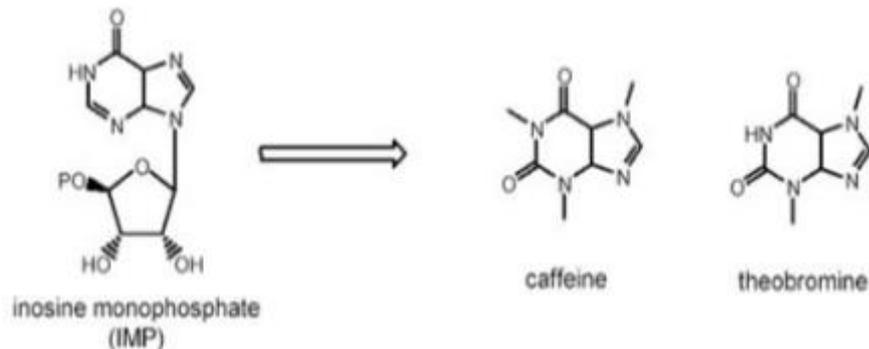


Figure 12 : Structure des pseudo-alcaloïdes.

5.1.3. Proto-alcaloïdes

Les protoalcaloïdes sont des amines simples dont l'azote qui ne sont pas liés à des systèmes hétérocycliques ; ils ont des réactions basiques et sont produits in vivo à partir d'acides aminés(**Figure 13**).

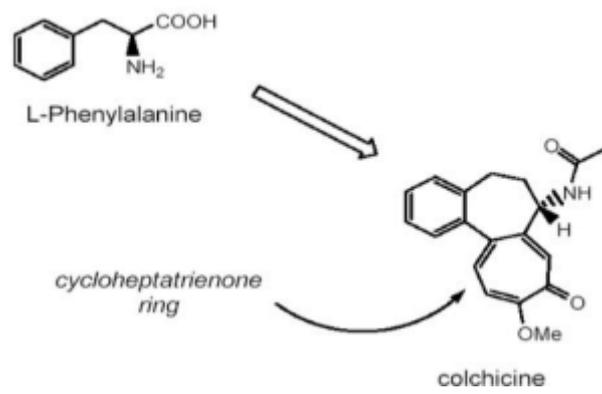


Figure 13 :Structure des pseudo-alcaloïdes

Chapitre 3:

Généralités Sur Les

activités Biologiques

étudiées

Généralités

Les tests bactériens peuvent être utilisés dans la découverte de médicaments, l'épidémiologie et la prédiction de traitements. Après la révolution de « l'âge d'or » dans les années 1960, lorsque presque tous les antibiotiques importants (tétracyclines, céphalosporines, aminosides et macrolides) ont été découverts l'histoire se répète aujourd'hui en raison de la résistance bactériennes croissante. Actuellement, les effets secondaires sont importants et l'échec du traitement est associé à de nombreuses bactéries résistantes. Cette situation est devenue un problème de santé publique mondial. La découverte de nouveaux antibiotiques constitue donc un objectif important. Les produits naturels restent aujourd'hui l'une des sources les plus importantes de nouvelles molécules. Ils proviennent de bactéries procaryotes, de microbes eucaryotes, de plantes et d'organismes divers.

Les plantes et autres ressources naturelles peuvent produire de nombreux produits complexes et structurellement divers. Récemment, de nombreux chercheurs se sont concentrés sur l'étude de molécules nouvellement synthétisées telles que extraits végétaux et microbiens, les huiles essentielles, les métabolites secondaires transformés et les agents pathogènes microbiens potentiels (**Balouirin, Sadiki et Koraichi, 2016**).

1. Les Bactéries

Les bactéries sont des microorganismes microscopiques qui n'ont pas de noyau typique et qui sont de l'ordre du micron. Les bactéries ont de nombreuses formes : sphériques, en spirale et en forme de bâtonnet (**corbaz, 2003**).

La taille d'une bactérie varie entre 1 à 10 μm . Le poids d'une bactérie est d'environ 10 à 12 g. Elle contient 70% d'eau. Rapporté au poids sec, une bactérie est constituée de protéines (55%), de lipides (10%), de peptidoglycane (3%), de lipopolysaccharides (3%), de ribosomes (40%), d'ARN (20%) et d'ADN (3%) (**Selmann et Holst, 2002**).

Les bactéries sont ubiquitaires et surviennent dans tous types de biotopes : sol, air, eau, plantes et animaux... Cependant, nombre de ces bactéries sont pathogènes et responsables de maladies infectieuses comme le choléra, la syphilis ou la tuberculose (**Hahn, M. W. et al., 2003**).

2. Structure d'une cellule bactérienne

Il existe une structure constante et une structure non constante (Figure 14) (Seltmann et Holst, 2002).

2.1. Structure constante

- **Un membrane plasmique:** est constituée de lipides et de protéines. Cette membrane est sans cholestérol.
- **Un cytoplasme homogène:** délimité par une membrane plasmique, contenant des ARN soluble (ARN messenger et ARNt) et de l'ARN ribosomal.
- **Un nucléoïde:** Equivalent du noyau, il occupe le centre du cytoplasme et est constitué d'une seule molécule d'ADN circulaire de 1 mm de long, représentant le chromosome bactérien. Il n'est pas entouré d'une membrane qui le sépare du cytoplasme
- **Des plasmides:** Ce sont des fragments d'ADN extra chromosomiques circulaires et localisés dans le cytoplasme.
- **Des ribosomes :** Visibles dans le cytoplasme et sont souvent assemblés en polyribosomes.
- **Un mésosome:** Il contient des enzymes de la chaîne respiratoire et assure ainsi la fonction mitochondriale.

2.2. Structure inconstante

- **Un Flagelle :** C'est une expansion membranaire mobile dont le nombre varie de 1 à 8.
- **des pilis:** qui sont des expansions membranaires rigides plus courtes que le flagelle, utiles à l'adhésion.
- **Une capsule:** souvent très mince, amorphe, inconstante de nature polysaccharidique.
- **La paroi bactérienne:** C'est une enveloppe rigide assurant l'intégrité de la bactérie et responsable de la forme des cellules. Elle mesure 8 à 30µm d'épaisseur.

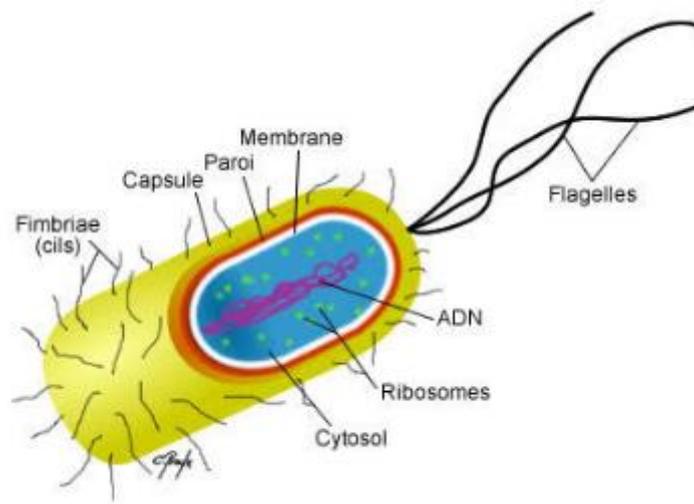


Figure 14 : Structure des bactéries

3. Les différents types des bactéries

Il existe deux grandes classes de bactéries:

Les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif, La différence consiste essentiellement dans la structure de la paroi cellulaire (figure 15) (**Rohde, 2019**).

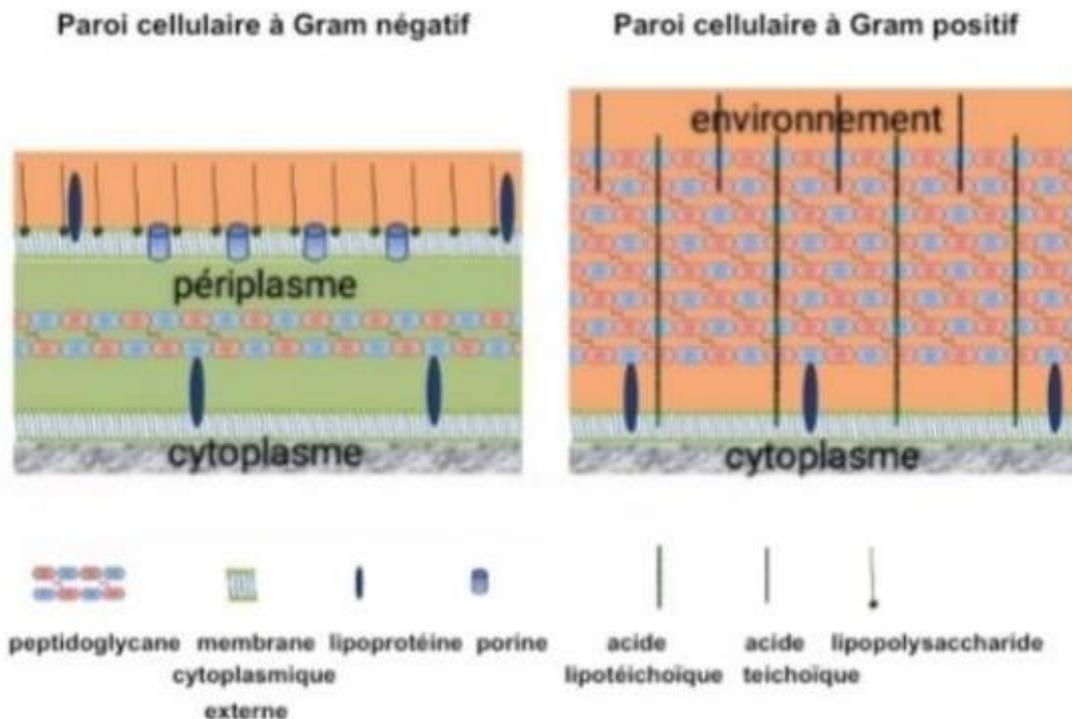


Figure 15 : La différence entre la paroi des bactéries Gram négatives et la paroi des bactéries Gram positives (Rohde, 2019).

3.1. Bactéries à Gram positif

Les bactéries à Gram positif ont une structure unimembranée qui est organisée en trois grandes parties (de l'extérieur vers l'intérieur):

- La couche de peptidoglycane composant la paroi cellulaire.
- La membrane plasmique
- L'espace périplasmique

La couche de peptidoglycane est très épaisse. L'espace périplasmique est beaucoup plus étroit que chez les Gram négatifs et constitue un espace de stockage pour les enzymes, les nutriments, les protéines, les ions, etc. Cet espace a de nombreuses fonctions, notamment dans certaines étapes de la synthèse des protéines et du métabolisme. Cet espace est situé entre la couche de peptidoglycane et la membrane plasmique (**Rohde, 2019**).

3.2. Bactéries à Gram négatif

Les bactéries à Gram négatif ont une structure biomembrane qui est organisée en trois grandes parties:

- La membrane externe.
- La membrane interne.
- L'espace périplasmique.

La coloration de Gram permet de distinguer les bactéries Gram-positives et Gram-négatives et constitue une technique largement utilisée pour classer les bactéries *in vitro* (Sandra, Daniel, Carlos, Robert et David, 2016).

- Les bactéries à gram positif apparaissent mauves sous microscope (Figure 16)

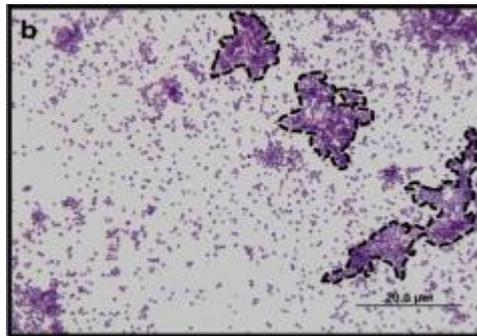


Figure 16 : La différence entre la paroi des bactéries Gram négatives et la paroi des bactéries Gram positives (Rohde, 2019).

- Les bactéries à gram négatif apparaissent roses sous microscope (Figure 14)

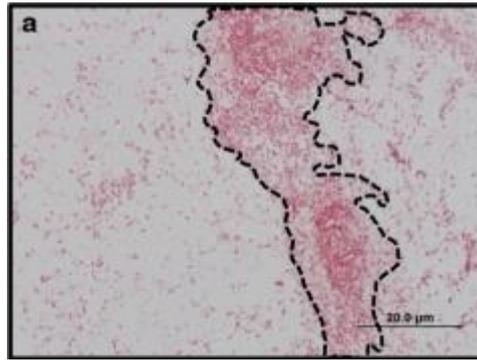


Figure 17 : La différence entre la paroi des bactéries Gram négatives et la paroi des bactéries Gram positives (Rohde, 2019).

4. Infection bactériennes

Les maladies infectieuses constituent une menace majeure pour la santé publique dans le monde, surtout depuis l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. En général, les bactéries Gram-positives et Gram-négatives sont considérées comme un problème de santé publique important.

L'infection (ou l'invasion): Une maladie infectieuse résulte partiellement de la multiplication des bactéries qui provoque souvent des altérations tissulaires (**Ameer et al., 2012**).

5. L'effet antibactérien

L'effet antibactérien d'un agent peut être:

- **Effet bactériostatique**

Il agit en inhibant la croissance bactérienne, qui reprend après la disparition de la substance (**Pankey et Sabath**).

- **Effet bactéricide**

C'est une action létale sur les bactéries provoqué par l'agent antibactérien (**Pankey et Sabath**).

6. méthodes d'évaluation de l'activité antibactérienne

Il y a plusieurs méthodes qui permettent la mise en évidence de l'activité antibactérienne:

- **Méthode des disques**

Cette méthode a été développée en 1940. Elle a été largement utilisée pour l'analyse de l'activité antimicrobienne des extraits de plantes. Son principe est basé sur la diffusion de la substance à tester à partir d'un disque de papier buvard (filtre) préalablement déposé sur un gélose approprié comme Mueller-Hinton ou gélose nutritiveensemencée en surface avec une culture pure de microorganismes. Après incubation, des zones d'inhibitions apparaissent autour des disques si la substance testée est active (**Penman, 1940**).

Après une incubation à 37°C pendant 24h, le résultat se traduit par l'apparition de zone d'inhibition de la croissance, à proximité de chaque disque.

La zone d'inhibition est mesurée par son diamètre en mm.

- **Méthode des puits**

Le principe de cette méthode est similaire à celui de la méthode des disques, il consiste à réaliser des puits dans la gélose de 2,5 mm de profondeur, qui sont ensuite remplis avec les extraits ou antibiotiques à tester.

La lecture des zones d'inhibition se fait de la même manière que dans la méthode des disques (**Carbonnelle, 1988 ; Colins et Lync, 1976 ; Vandepitte et al., 1994**).

- **Méthode de dilution**

Elle consiste à déterminer la plus faible concentration d'agent antimicrobien nécessaire pour inhiber la croissance d'un microorganisme (concentrations minimales inhibitrices (CMI)) (**Oussou et al., 2008 ; Derwich et al., 2010**).

2. La toxicité

2.1. Généralités sur la toxicité

Les substances toxiques sont des substances biologiquement actives qui peuvent provoquer des effets indésirables ou nocifs lorsqu'elles sont plus ou moins appliquées et pendant de longues périodes. Il s'agit d'un cas particulier des plantes riches en métabolites secondaires (**Ouedraogoet al., 2001**). De même, l'évaluation de la toxicité aiguë des produits végétaux est importante pour déterminer les limites de tolérance des plantes dans toutes les expériences (**Ouedraogoet al., 2001**).

Les effets néfastes des substances toxiques sont liés à la dose, à la voie d'entrée, au type et à la gravité de la lésion, ainsi qu'au temps nécessaire à l'apparition de la lésion (**Lapointe et al., 2004**).

2.2. Évaluation des effets toxiques

Les tests « *in vivo* » ne sont pas les seuls tests nécessaires pour déterminer les effets toxiques des substances. Certains autres facteurs pharmacotoxicologiques doivent également être pris en compte pour déterminer les effets possibles :

- Effets sur le foie
- Effets sur les reins
- Effets sur les poumons
- Effets sur les yeux (**Derache, 1986**)

Par conséquent, l'évaluation de la toxicité repose sur des études qualitatives (non mesurées) ou quantitatives (mesurées). Il existe différents types d'études pour évaluer les effets toxiques:

- Études épidémiologiques comparant de grands groupes de personnes.
- Études *in vivo* utilisant des animaux (par exemple lapins, rats et souris)

- Certaines agences de réglementation exigent l'utilisation d'au moins deux espèces, dont l'une doit être un rongeur.
- Etudes in vitro, biochimiques ou cellulaires, études théoriques sur modèles **(Lapointe et al., 2004)**.

Concernant les différentes méthodes d'évaluation, l'OMS rappelle que les données animales in vivo sont plus indicatives de toxicité et peuvent être considérées comme une preuve de sécurité **(Lapointe et al., 2004)**.

2.2.1. La toxicité aiguë

Les tests de toxicité in vivo comprennent diverses méthodes :

- La toxicité aiguë est généralement définie comme le niveau d'effets indésirables qui se produisent immédiatement ou peu de temps après une exposition unique à une ou plusieurs substances dans les 24 heures **(Walum, 1998)**.

- La toxicité aiguë permet de déterminer la dose la plus faible administrée en une seule prise, entraînant la mort de 50 % des animaux dans les 24 à 48 heures suivant le traitement, la période d'observation maximale pour déterminer la dose létale 50(DL50) est de 15 jours **(Dubicket al.,1993)**.

La méthode classique d'étude de la toxicité orale aiguë des substances consiste en l'administration orale de ces substances à différentes doses à différents groupes d'animaux de laboratoire (généralement des rats ou des souris des deux sexes) à la même dose pour chaque groupe. . Les animaux traités sont surveillés étroitement pendant les premières 24 heures puis quotidiennement pendant 2 semaines. La létalité (DL50) est notée ainsi que tout changement d'état et de comportement **(Trévan,1927)**.

2.2.2. La toxicité subaiguë et chronique

Concernant l'évaluation de la toxicité subaiguë et chronique, le moment de l'administration des facteurs de l'étude dépendra de la durée prévue de l'utilisation clinique. La durée de l'examen toxicologique varie d'un pays à l'autre en fonction de la réglementation en vigueur **(OMS, 2000)**.

- La détermination de la toxicité subaiguë ou subchronique permet d'identifier les troubles de la croissance, les problèmes nutritionnels, les maladies biochimiques et histologiques dus à une prise en charge continue (**Diezi, 1992**).
- La toxicité chronique fournit des informations sur le niveau de toxicité des médicaments couramment utilisés par les patients (**Cheftelet *al.* 1989**).

Concernant la dose, il est recommandé de regrouper au moins trois niveaux différents : dose non toxique (sans effet significatif) et dose toxique. Dans ce contexte, l'ajout d'au moins une dimension augmente la probabilité d'observer une relation complète. Toutes les études doivent inclure un groupe témoin d'animaux de laboratoire (**OMS, 2000**).

Partie Expérimentale

Matériel Et Méthodes

Ce travail a été réalisé au niveau du laboratoire de Génétique Biochimie et Biotechnologie Végétales, et l'animalerie de l'Université Frères Mentouri Constantine 1 pendant la période allant de février à mai 2024

1. Matériel

1.1. Matériel végétal

Dans ce travail, nous avons travaillé sur sept espèces du genre *centaurea* endémique en Algérie, qui sont réparties dans différentes villes du pays selon leur *espèce*.

- *Centaurea sphaerocephala* (Elkala)
- *Centaurea tougourensis var. tougourensis* (Batna)
- *Centaurea napifolia* (Elkala)
- *Centaurea fragilis* (Elkala)
- *Centaurea papposa* (Annaba)
- *Centaurea solstitialis* (M'sila)
- *Centaurea dimorpha* (M'sila)

les extraits de ces plantes ont été fournis par laboratoire de Gnétique Biochimie et Biotéchnologies Végétales et sont les suivant

- Extraits Acétate d'éthyle
- Extraits N-butanol
- Extraits Dichlorométhane

1.2. Matériel biologique

Notre étude a été réalisée sur trois bactéries de la collection du laboratoire, une espèce bactérienne à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et deux espèces bactériennes à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) (**Figure 17, 18 et 19**).



Figure 18 : *S.aureus*



Figure 19: *P.aeruginosa*



Figure 18 : *E. coli*.

2. Evaluation de l'activité antibactérienne

2.1. Méthode de diffusion des disques sur milieu solide

La méthode de diffusion est l'une des plus anciennes approches de l'étude de l'activité antimicrobienne et de la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et demeure l'une des méthodes les plus utilisées en routine. Elle convient pour la plupart des bactéries pathogènes incluant les bactéries à croissance lente. Elle permet une variété dans le choix des antibiotiques et ne requiert aucun matériel spécial (Matuschek et al., 2014).

- **Principe**

Le principe de cette méthode basé par le dépôt de disque en cellulose imprégné de l'agent antibactérien de différentes concentration à tester sur des boîtes de Pétri contenant la gélose MullerHinton où des souches bactériennes ont été déjàensemencées. Les boîtes sont ensuite incubées à l'étuve à 37°C pendant 24h (Matuschek et al., 2014).

L'effet du produit antibactérien est apparu comme une zone d'inhibition autour du disque. L'interprétation de cette zone se fait à l'aide d'une règle en fonction du diamètre d'inhibition, la souche est considérée soit "sensible", "très sensible", "extrêmement sensible" ou "résistante". (Biondi et al., 1993).

Matériel Et Méthodes

- **Les souches bactériennes testées**

Les souches bactériennes sont des souches de référence ATCC obtenues de l'institut Pasteur, Alger. Les souches testées sont affichées dans le tableau ci-dessous: (Tableau06)

Tableau 6 : Formule générale des acides phénoliques (Frédéric, 2022).

La bactérie	Gram	ATCC
<i>Staphylococcus aureus</i>	Positif	43300
<i>Escherichia coli</i>	négatif	25922
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	négatif	27853

- **Revivification des souches bactériennes**

Les souches bactériennes sont repiquées sur milieu gélose nutritif par la méthode d'ensemencement des stries, et portées à incubation à 37°C pendant 18 à 24h. Les colonies obtenues sont examinées par l'observation macroscopique, Les colonies pures sont retenues pour la suite de l'étude.

- **Préparation du milieu de culture**

Le milieu de culture utilisé dans cette étude est le Muller-Hinton. La gélose est bouillie jusqu'à la dissolution complète dans un bain marie, le milieu de culture est par la suite coulé dans les boîtes de Pétri, puis laissé se refroidir et solidifier à température ambiante pendant 10 à 15 min (Figure 21).



Figure 19 : Préparation du milieu de culture MH (originale).

- **Stérilisation du matériel**

Les matériaux de travail ont été stérilisés en premier. Les tubes à essai utilisés dans la préparation des solutions bactériennes ont été stérilisés en premier à sec dans un four Pasteur. les disques de papier wattman (6 mm de diamètre), les Eppendorfs et la gélose dans un autoclave à 121°C pendant 15 min.

- **Préparation des dilutions des extraits des espèces du genre *centaurea***

Les extraits des espèces étudiés ont été dissouts dans le diméthyle sulfoxyde (DMSO) et ont été filtrés en utilisant des micro-filtres de 0,22 µm, pour préparer les différentes concentrations avec des dilutions successives, sachant que la concentration de la solution mère de chaque extrait est de 50 mg/0.5 ml.

- **Préparation de l'inoculum**

A partir de la jeune culture que nous avons revivifiée dans une gélose nutritive pendant 24 heures, quelques colonies bactériennes bien isolées et parfaitement identiques ont été raclées à l'aide d'une anse de platine stérile. Elles ont été par la suite déchargées dans 10 ml d'eau physiologique stérile à 0,9%.

La suspension bactérienne ainsi préparée est homogénéisée. Son opacité doit être équivalente à 0,5 Mc Farland.

Matériel Et Méthodes

L'inoculum peut être ajusté en ajoutant de la culture s'il est trop faible, ou bien de l'eau physiologique s'il est trop fort. L'ensemencement doit se faire dans les 15 min qui suivent la préparation de l'inoculum (**Ericsson et sherris, 1971**).

- **Ensemencement**

Dans les 15 min qui suivent la préparation de l'inoculum, un écouvillon stérile est trempé dans la suspension bactérienne. Ce dernier est par la suite essoré en le pressant fermement contre la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum. L'écouvillon est frotté trois fois sur toute la surface gélosée, en tournant chaque fois la boîte de 60° de façon à assurer un ensemencement uniforme (**Ericsson et sherris, 1971**) (Figure 22).

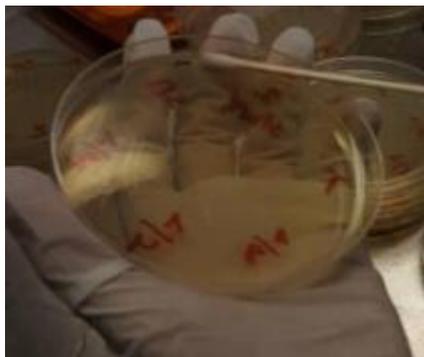


Figure 20 :Méthode d'ensemencement (originale).

- **Dépôt des disques**

A l'aide d'une pince stérile, les disques sont imprégnés de 20 μ l d'extrait à tester et les disques de témoin négatif sont imprégnés des DMSO. Soigneusement prélevés, ils sont déposés sur la gélose préalablement ensemencée avec la suspension bactérienne. Les boîtes de pétri sont ensuite fermées et mises au frigo pendant 1h pour la diffusion de l'extrait, puis incubées à l'étuve à 37°C pendant 24h.

● Lecture

Les résultats sont exprimés en fonction du diamètre de la zone d'inhibition, comme indiqué par (**Hamidi, 2013**).

- Non sensible (-) ou résistante : diamètre < 8mm.
- Sensible (+) : diamètre compris entre 9 à 14mm.
- Très sensible (++) : diamètre compris entre 15 à 19 mm.
- Extrêmement sensible (+++) : diamètre > 20mm

3. Evaluation in vivo de la toxicité aiguë

Cette étude consiste à évaluer la toxicité aiguë de l'espèce *Centaurea papposa*.

3.1. La toxicité aiguë

C'est l'étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques rencontrés après l'administration unique d'un produit active. Elle se manifeste rapidement, voire immédiatement, après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées (**Diallo, 2005**).

3.2 Les animaux

Les animaux d'expérience sont des souris swiss albinos, femelles, âgés de 8-10 semaines, et pesant entre 20-28 g. L'élevage des animaux a eu lieu au sein de l'animalerie de l'université Constantine 1. Tous les animaux sont traités et manipulés selon les normes présentées dans le guide de l'OCDE 423.

Ces animaux ont un accès illimité à l'eau de robinet et à la nourriture. L'aliment donné à ces souris est sous forme de croquettes.

Les souris ont été soumises à une période d'adaptation d'un mois environ, aux conditions de l'animalerie ; à une température constante de $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ et un cycle de lumière/obscurité de 12/12h.

3.3. Etude de la toxicité aiguë de l'espèce *Centaurea papposa* chez les souris

La toxicité aiguë de l'extrait *Centaurea papposa* a été testée chez des souris femelles, réparties en deux groupes de trois souris, chaque groupe reçoit oralement une dose unique de l'extrait à 2000 mg/kg p.c, à l'aide d'une sonde intra gastrique.

Les souris sont restées à jeun pendant 16 heures avant l'expérimentation, avec accès à l'eau. L'administration a été faite par voie orale (Figure 23) après 3-4 heures de jeûne (sans accès à l'eau).

Groupe 1: contrôle ou témoin négatif (0.5 ml d'eau physiologique (0.9%))

Groupe 2: traité avec l'extrait butanolique de *Centaurea papposa*



Figure 21 : Méthode d'ensemencement (originale).

Les souris ont été suivies attentivement durant les premières 48 heures après l'administration de l'extrait, puis une fois par jour pendant 7 jours. Pendant cette période, les animaux sont surveillés en cas de signes de toxicité, notamment les tremblements, la somnolence, les douleurs, la modification de la peau, convulsions, sédation, la masse, le toilettage, la respiration, l'aspect des selles, la mobilité ainsi que le décès.

La dissection est effectuée au niveau du l'animalerie. Des analyses biochimiques et histologiques ont été également réalisées (**Figure 24**).



Figure 22 : Processus de dissection des souris (originale)

3.3.1. Analyses biochimiques

Les analyses biochimiques ont portées sur le dosage des différents paramètres sériques (HDL, LDL, ALT, AST, Urée , Créatinine, Cholestérol, Triglycéride, Bilirubine, Phosphate alcalin, Protéines totales, Albumine).

3.3.2. Analyses histologique

Les différentes étapes de la préparation des blocs de paraffine sont résumées ci-dessous.

a) Fixation

Les organes prélevés (foie, poumon, rein, cœur, rate) sont fixés immédiatement dans le formol (10%) pendant 24 h (Figure 25).

Après fixation, les organes sont sciés en petits morceaux puis placés dans des cassettes avant d'être identifiés (Figure 26).



Figure 23 : Processus de dissection des souris (originale).



Figure 24 : Placement des organes dans les cassettes (originale).

b) Déshydratation

L'inclusion dans la paraffine (milieu hydrophobe) nécessite au préalable la déshydratation des pièces histologiques. L'éthanol est l'agent déshydratant le plus utilisé, il assure une bonne conservation des structures cellulaires. Cette étape se fait dans des bains d'alcool à degré croissant (60°, 70°, 90°, 95°, absolue (2fois)) à raison d'une heure pour chaque bain.

c) Eclaircissement

Cette étape permet l'élimination complète des traces d'alcool et de le remplacer par un produit miscible à la paraffine notamment le solvant organique le plus utilisé le xylène qui est un excellent agent. Deux bains de 1 heure chacun a été réalisés.

d) Imprégnation

Le but de l'imprégnation est de bien remplir toutes les cavités tissulaires, de donner une consistance uniforme et de fournir un support interne solide à l'échantillon. Ceci évitera les déchirures des coupes qui seront faites par un microtome. La paraffine est utilisée comme milieu d'imprégnation, deux bacs ont été préparés, la paraffine est fondue dans une étuve à 56°C. Les cassettes préparées ont été mises dans le premier bac pendant une heure, et dans le deuxième bac pendant 12 h. Cette étape permet l'élimination totale des traces de xylène.

e) Confection des blocs (enrobage à la paraffine)

La confection du bloc de paraffine est faite au moyen de petite cupule (moule) en inox dans lequel le tissu est introduit au centre du moule, après avoir déposé une fine couche fondue de paraffine dans ce dernier (Figure 27).

La cassette d'enrobage est mise sur l'échantillon dans le moule puis le tout est recouvert par la paraffine fondue à l'aide d'un distributeur automatique de paraffine sur la cassette.



Figure 25 : Placement des organes dans les cassettes (originale).

Matériel Et Méthodes

Après refroidissement complet, le bloc de paraffine est démoulé (Figure 28).

Le milieu d'enrobage est le même que celui qui a servi pour l'imprégnation du tissu.



Figure 26 : Placement des organes dans les cassettes (originale).

f) Les coupes histologiques, la coloration, et l'observation

Les coupes histologiques ont été réalisées à l'aide d'un microtome. Le diamètre des coupes est $0,4 \mu\text{m}$ (Figure 29).

L'éosine et l'hématoxyline sont utilisés pour la coloration. La coloration permet de reconnaître les différents tissus et structures (coloration topographique) mais aussi leur nature (coloration histochimique). Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation. Celle-ci est effectuée après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains avec un solvant organique) en immergeant les lames dans des bains d'alcool à degré décroissant ($100^\circ - 90^\circ - 70^\circ$) pour être à la fin immergée dans de l'eau distillée (Figure 30).

Matériel Et Méthodes

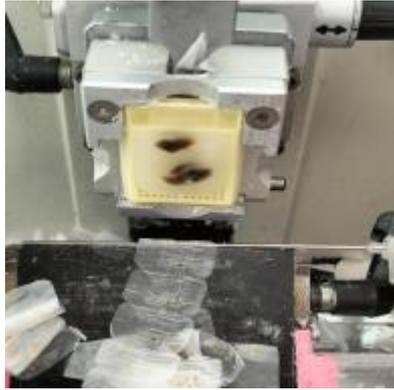


Figure 27 : Préparation des coupes histologiques (originale).



Figure 28 : Préparation des coupes histologiques (originale).

Résultats Et Discussion

Résultats Et Discussion

1. Etude de l'activité antibactérienne des extraits des espèces du genre

Centaurea

L'évaluation de l'activité antibactérienne des espèces suivantes: *C. sphaerocephala*, *C. tougourensis*, *C. napifolia*, *C. fragilis*, *C. papposa*, *C. solstitialis*, *C. dimorpha* a été réalisée par la méthode de diffusion sur un milieu solide, Cette évaluation antibactérienne a été réalisées sur trois extraits de chaque plante en l'occurrence : Dichlorométhane, acétate d'éthyle et n-butanol, contre une bactérie Gram positive et deux bactéries Gram négatives sélectionnées: *Staphylococcus aureus* ATCC(4330) , *Escherichia coli* ATCC(25922) et *Pseudomonas aeruginosa* ATCC(27853) (Figure 31, 32 et 33).



Figure 29 : Activité antibactérienne de l'extrait N-butanolique sur les trois bactéries

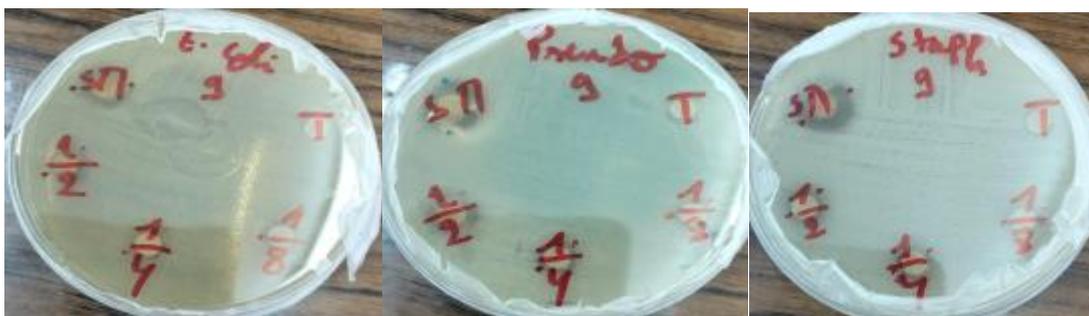


Figure 30 : Activité antibactérienne de l'extrait dichlorométhanologique sur les trois bactéries

Résultats Et Discussion

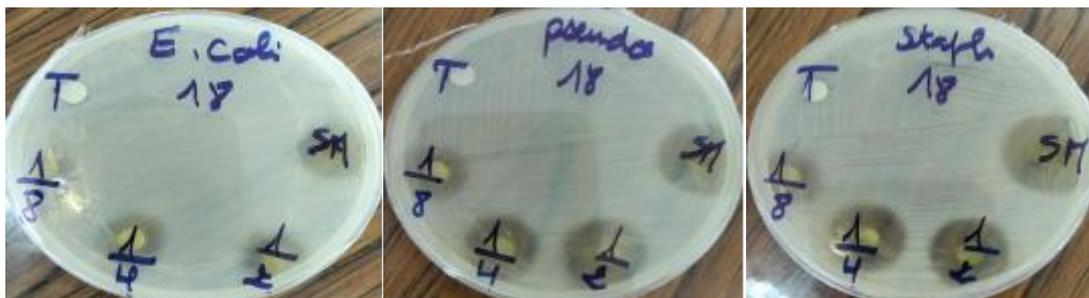


Figure 31 : Activité antibactérienne de l'extrait acétate d'éthyle sur les trois bactérie

Nous remarquons à l'œil nu que le diamètre des zones d'inhibition au tour les disques diminue avec la diminution des concentrations des extraits.

Le DMSO a été testé comme contrôle négatif, et les résultats montrent que le solvant ne présente aucun effet sur la croissance des souches bactériennes.

1.1.Résultats de l'activité antibactérienne des extraits butanoliques

Les tableaux suivants résument l'effet antibactérien des extraits butanoliques des espèces du genre *Centaurea* sur les bactéries testées.

Tableau 7 : Activité antibactérienne des extraits butanoliques vis-à-vis de *Escherichia coli* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	Escherichia coli			
		SM	1/2	1/4	1/8
N-butanol	Partie aérienne de la <i>Centaurea papposa</i>	8	6	6	6
	<i>Centaurea papposa</i>	15	13	10	10
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	14	14	13	10
	<i>Centaurea napifolia</i>	18	15	13	11
	<i>Centaurea</i>	15	13	12	10

Résultats Et Discussion

	<i>tougourensis</i>				
	<i>Centaurea dimorpha</i>	8	8	6	6
	<i>Centaurea fragilis</i>	8	8	8	7
	<i>Centaurea solstitialis</i>	20	12	11	11

Tableau 8 : Activité antibactérienne des extraits butanoliques vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	<i>Staphylococcus aureus</i>			
		SM	1/2	1/4	1/8
N-butanol	<i>Partie aérienne de la Centaurea papposa</i>	8	6	6	6
	<i>Centaurea papposa</i>	17	10	10	9
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	10	9	8	7
	<i>Centaurea napifolia</i>	20	20	15	14
	<i>Centaurea tougourensis</i>	20	15	13	11
	<i>Centaurea dimorpha</i>	8	8	8	8
	<i>Centaurea fragilis</i>	9	9	9	9
	<i>Centaurea solstitialis</i>	16	15	14	12

Résultats Et Discussion

Tableau 9 : Activité antibactérienne des extraits butanoliques vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
		SM	1/2	1/4	1/8
But : N-butanol	<i>Partie aérienne de la Centaurea papposa</i>	8	6	6	6
	<i>Centaurea papposa</i>	6	6	6	6
	<i>Centaurea sphaeroceala</i>	6	6	6	6
	<i>Centaurea napifolia</i>	19	16	14	13
	<i>Centaurea tougourensis</i>	16	8	8	8
	<i>Centaurea dimorpha</i>	8	8	8	6
	<i>Centaurea fragilis</i>	9	9	9	6
	<i>Centaurea solstitialis</i>	20	15	15	12

Les activités antibactérienne des extraits butanoliques contre les bactéries étudiées ont été évaluées et d'après les résultats obtenus, ces tests ont révélé un bon effet antimicrobien des extraits butanoliques de *C. napifolias* et *C. solstitialis* contre les trois bactéries testées, nous avons trouvé des valeurs de diamètre de la zone d'inhibition compris entre 11 à 20 mm respectivement selon les concentrations des extraits (1/8, 1/4, 1/2, SM)

Par contre, pour le reste des extraits, nous avons constaté une faible activité antibactérienne, en particulier *pseudomonas aeruginosa* qui a montré une grande résistance à la plupart des extraits butanoliques, à l'exception d' *Escherichia coli* qui était sensible avec un diamètre de zone d'inhibition compris entre 9 à 15 mm

Résultats Et Discussion

1.2. Résultats de l'activité antibactérienne des extraits Dichlorométhane

Tableau 10 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de *Escherichia coli* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	Escherichia coli			
		SM	1/2	1/4	1/8
dichlorométhane	<i>Centaurea papposa</i>	15	13	12	10
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	10	10	10	9
	<i>Centaurea napifolia</i>	15	13	11	10
	<i>Centaurea dimorpha</i>	8	7	6	6
	<i>Centaurea fragilis</i>	12	12	10	9
	<i>Centaurea solstitialis</i>	12	11	9	8

Tableau 11 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de *Escherichia coli* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	Staphylococcus aureus			
		SM	1/2	1/4	1/8
dichlorométhane	<i>Centaurea papposa</i>	15	11	10	9
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	15	10	10	9
	<i>Centaurea napifolia</i>	16	11	10	10
	<i>Centaurea dimorpha</i>	7	6	6	6
	<i>Centaurea</i>	9	9	9	9

Résultats Et Discussion

	<i>fragilis</i>				
	<i>Centaurea solstitialis</i>	16	11	10	10

Tableau 12 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de *Escherichia coli* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
		SM	1/2	1/4	1/8
Dichlorométhane	<i>Centaurea papposa</i>	15	13	11	10
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	7	6	6	6
	<i>Centaurea napifolia</i>	15	15	11	10
	<i>Centaurea dimorpha</i>	7	6	6	6
	<i>Centaurea fragilis</i>	10	10	10	10
	<i>Centaurea solstitialis</i>	10	9	8	7

Les extraits de *dichloromethane* présentent un modeste effet inhibiteur vis-à-vis des trois souches bactériennes testées avec un diamètre compris entre (9 et 16 mm) selon l'augmentation de la concentration, à l'exception de l'extrait de *C. dimorpha* sur les bactéries *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, et de l'extrait de *C. sphaerocephala* sur *Pseudomonas aeruginosa*, pour lesquels nous n'avons observé aucun effet antibactérien et qui ont montré une résistance à celles-ci avec un diamètre de zone d'inhibition compris entre 6 et 8 mm.

Résultats Et Discussion

1.3. Résultats de l'activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle

Les tableaux suivant résumant l'effet antibactérien des extraits d'acétate d'éthyle des espèces du genre *Centaurea* sur les bactéries testées

Tableau 13 : Activité antibactérienne des extraits de dichlorométhane vis-à-vis de

Escherichia coli représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	Escherichia coli			
		SM	1/2	1/4	1/8
Acétate d'éthyle	<i>Centaurea papposa</i>	24	14	12	11
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	12	11	11	11
	<i>Centaurea napifolia</i>	18	16	15	10
	<i>Centaurea dimorpha</i>	8	8	8	8
	<i>Centaurea fragilis</i>	19	12	11	10
	<i>Centaurea solstitialis</i>	15	13	12	10
	<i>Centaurea tougourensis</i>	17	13	13	11

Résultats Et Discussion

Tableau 14 : Activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	Staphylococcus aureus			
		SM	1/2	1/4	1/8
Acétate d'éthyle	<i>Centaurea papposa</i>	26	20	17	12
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	12	11	11	11
	<i>Centaurea napifolia</i>	25	21	21	15
	<i>Centaurea dimorpha</i>	11	11	11	11
	<i>Centaurea fragilis</i>	9	9	9	9
	<i>Centaurea solstitialis</i>	8	8	8	8
	<i>Centaurea tougourensis</i>	21	15	14	12

Tableau 15 : Activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Solvant	Espèces	Pseudomonas aeruginosa			
		SM	1/2	1/4	1/8
Acétate d'éthyle	<i>Centaurea papposa</i>	23	14	13	12
	<i>Centaurea sphaerocephala</i>	10	10	10	10
	<i>Centaurea napifolia</i>	24	20	18	16
	<i>Centaurea dimorpha</i>	8	8	8	8

Résultats Et Discussion

	<i>Centaurea fragilis</i>	10	9	9	9
	<i>Centaurea solstitialis</i>	12	10	9	9
	<i>Centaurea tougourensis</i>	17	16	13	12

les résultats des extraits acétate d'éthyle montrant une activité antibactérienne très élevée par rapport aux deux extraits précédents. Il a été déterminé que les espèces des extraits acétate d'éthyle formaient des zones d'un diamètre compris entre 8 et 26 mm selon le gradient de concentration contre *Staphylococcus aureus*, *pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* respectivement du plus sensible au moins sensible , Ainsi, il a été démontré que les extraits d'acétate d'éthyle présentaient une activité antimicrobienne, Entre-temps, il a été déterminé que ce solvant avait des effets antimicrobiens contre *pseudomonas aeruginosa* qui était la bactérie la plus résistante parmi les bactéries étudiées

Les extraits acétate d'éthyle de *C. napifolias*, *C. tougourensis* et *C. papposa* ont montré une plus grande efficacité contre les trois bactéries étudiées avec un diamètre de zone d'inhibition compris entre 11 à 26 mm

Au total, l'activité antibactérienne de 21 extraits de 7 espèces du genre *Centaurea* dissous dans trois solvants a été étudiée, et après l' évaluation des résultats obtenus, nous avons constaté que:

- La mesure du diamètre de la zone d'inhibition de l'effet antibactérien est directement proportionnelle à la concentration.
- Il est important de souligner que la sensibilité des souches bactériennes varie d'un extrait à un autre .
- Dans cette étude, la bactérie la plus résistante était *Pseudomonas aeruginosa* et la plus sensible était *Staphylococcus aureus*
- Les extraits d'acétate d'éthyle ont le meilleur effet antibactérien, ils étaient les plus efficaces que les extraits *butanoliques* et les extraits de dichlorométhane.

Résultats Et Discussion

- Les extraits qui ont présenté l'effet antibactérien le plus élevé vis-à-vis des trois souches bactériennes testées et des trois solvants sont les extraits de: *C. papposa*, *C. napifolia*, et *C. solstitialis*
- Aucune activité antimicrobienne notable n'a été détectée pour les extraits de *C. dimorpha* contre aucune des bactéries testées, avec un diamètre de zone d'inhibition qui oscille entre 6 et 8 mm. Seule une faible activité de l'extrait d'acétate d'éthyle sur *Staphylococcus aureus* a été observée.

2. Evaluation de l'effet toxique de l'extrait butanolique de *Centaurea papposa* (toxicité aiguë)

2.1. Observations cliniques

Les symptômes cliniques sont les observations les plus importantes indiquant des effets toxiques sur les organes du groupe traité (**Tableau16**).

Tableau 16 : Activité antibactérienne des extraits d'acétate d'éthyle vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* représentée par les zones d'inhibition mesurées en mm

Observation	30 min		4h		24h		48h		7j	
	C	At	C	At	C	At	C	At	C	At
Poids (g)	25.00	25.05	25,00	25,05	25,46	25,55	26,02	26,62	31,02	32,00
Consommation d'Aliment	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Respiration	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
tremblements	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A
Douleur	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
convulsions	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Changement de la peau	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Somnolence	P	P	A	A	A	A	A	A	A	A
Sédation	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Coma	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Vivant/mort	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V

C: Contrôle ; At: Animal traité ; N: Normal ; P: Présent ; A: Absent

Résultats Et Discussion

Après l'administration orale de l'extrait butanolique de *Centaurea papposa* à une seule dose (2000 mg/kg), des observations ont été étendues au long de la durée d'étude de la toxicité aiguë (7 jours), pour déceler les effets retardés de l'extrait butanolique, Nous avons comparé le comportement du groupe de souris traitées avec l'extrait avec celui du groupe contrôle contenant les souris gavées par l'eau physiologique (0.9%).

Les souris ont été suivies continuellement pendant 30 minutes après l'administration orale de l'extrait, des tremblements et une somnolence ont été observés chez les souris des deux groupes puis ont disparu après leur avoir donné de l'eau et de la nourriture, Mais ils n'ont montré aucun signe de toxicité immédiat ou de mortalité.

Ils ont été suivis régulièrement après 4 heures, puis 24 heures, puis après 48 heures jusqu'à 7 jours d'administration de l'extrait et aucun comportement ni signe de toxicité n'a été enregistré(**Tableau16**).

● **Evolution pondérale**

Les résultats de l'évolution pondérale des poids des animaux des groupes traités et non traités sont présentés aussi dans le tableau1. En comparaison avec le poids corporel avant l'administration de l'extrait, une stabilité du poids a été observée dans les deux groupes après 30 minutes et après 4 heures du traitement. Après 24h et 48h, une faible augmentation du poids a été notée.

Au bout de 7 jours, une augmentation significative a été observée chez les témoins ainsi que chez ceux traités. Toutefois, une différence est observée entre les deux groupes, le poids des animaux traités reste supérieur à celui des animaux du groupe témoin.

● **Détermination de la DL50**

A l'issue de 7 jours d'observation, aucun décès n'a été constaté chez les souris traitées, ce qui n'a pas permis la détermination de la DL50. L'administration par voie orale d'une seule dose à (2000 mg/kg) de l'extrait *butanolique* de *Centaurea papposa* n'a pas provoqué chez les souris des changements plus ou moins importants. Aucun signe de toxicité ou changement significatif dans leurs comportements tels que convulsions, douleurs, sédation, changement de la peau n'a été observé

Résultats Et Discussion

- **Résultats des analyses biochimiques**

Tableau 17 : Résultats des analyses biochimiques des souris

Paramètres analysés	St	C
Urée	0.57g /L	0.53g/L
Créatininémie	4.00g/L	5.00g/L
Cholestérol-HDL	0.51g/L	0.61g/L
Cholestérol-LDL	0.02g/L	0.24g/L
Cholestérol totale	0.88g/L	1.23g/L
Non HDL C	0.37g/L	0.62g/L
Bilirubine Totale	<1.0mg/L	<1.0mg/L
Triglycérides	1.74g/L	1.92g/L
ALAT	184UI/L	48UI/L
ASAT	165UI/L	102UI/L
Phosphatases alcalines	67.0 UI/L	72.0UI/L
Proténes totales	57.95g/l	55.53g/l
Albuminémie	11.00g/l	12.00g/l

C : Contrôle ,St : souris traitée

Une étude des paramètres biochimiques sériques visant à évaluer l'état des organes d'une souris traitée avec l'extrait *butanolique* de *Centaurea papposa* a montré des augmentations significatives de l'ALAT, ASAT, et une faible augmentation de l'urée et des protéines totales, et aussi une réduction de HDL, LDL, ALP, de créatininémie, de cholestérol et d'albuminémie chez l'animal traité par rapport au témoin(**tableau 17**).

2.2. Examen histologique

2.2.1. Observation macroscopique

Un examen macroscopique des organes in situ (reins, foie, poumons et cœur) des souris de deux groupes a été réalisé.

- **Organes de groupe contrôle:** nous avons trois prélèvements hépatiques mesurant 2,2 cm chacun, six reins mesurant 1 cm chacun, trois blocs pulmonaires bilobés

Résultats Et Discussion

mesurant 1.5 cm pour chaque lobe et trois prélèvements cardiaques mesurant 1 cm de grand axe chacun.

- **Organes de groupe traité:** nous avons trois prélèvements hépatiques mesurant 2,5 chacun, six reins mesurant 1.2 cm chacun, trois blocs pulmonaires mesurant 1.5 cm pour chaque lobe et trois cœur mesurant 1 cm chacun.

-Nous concluons donc qu'il existe:

Une augmentation de la taille du foie de 0,3 cm et de la taille des reins de 0,2 cm pour les souris du groupe traité.

2.2.2. Observation microscopique

L'interprétation des résultats de l'étude histologique microscopique des organes s'est déroulée sous la supervision d'un médecin spécialisé en histopathologie.

A- au niveau du foie

- **Prélèvements des souris témoins**

La figure suivante montre la coupe histologique du foie pour le groupe témoin.

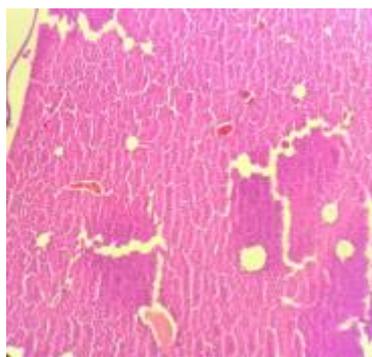


Figure 32 : Parenchyme hépatique de morphologie normale (originale).

Résultats Et Discussion

Parenchyme hépatique constitué de travées hépatocytaires monocellulaires séparées par des sinusoides, convergeant vers la veine centro-lobulaire en périphérie, où se trouve des espaces portes composés d'une section artérielle, d'une section veineuse et d'une section canaliculaire biliaire. Les hépatocytes sont polyédriques à cytoplasme éosinophile centré par un ou deux noyaux arrondis(**Figure34**).

● Prélèvements des souris traitées

La figure suivante montre la coupe histologique du foie pour le groupe traité

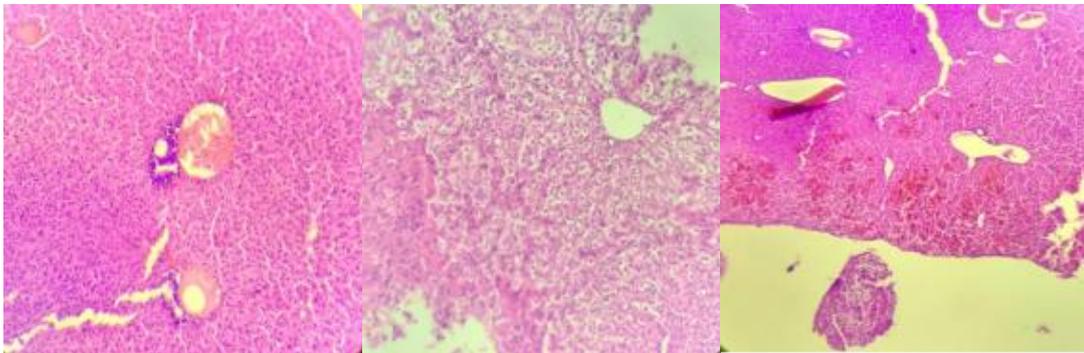


Figure 33 : Tissu hépatique endommagé (original).

- présence de lésions de certaines portites caractérisées par un infiltrat inflammatoire portal d'intensité modérée, constitué de lymphocytes épargnant les hypatocytes de la lame bordante.

- clarification cytoplasmique focale estimée à 25% des hépatocytes.

- hémorragie sous capsulaire focale . (**Figure35**).

B- Au niveau du rein

● Prélèvements des souris témoins

La figure suivante montre la coupe histologique du rein pour le groupe témoin.

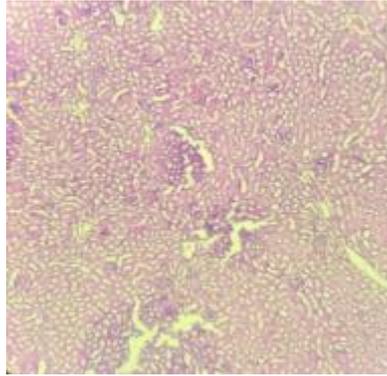


Figure 34 : Parenchyme rénal de morphologie normale (original).

Parenchyme rénale constitué de structures vasculaires pelotonnées, les glomérules et de sections tubulaires bordées par un épithélium cubique simple. Le tissu interstitiel est fibreux peu abondant (**Figure36**).

- **Prélèvements des souris traitées**

La figure suivante montre la coupe histologique du rein pour le groupe traité.

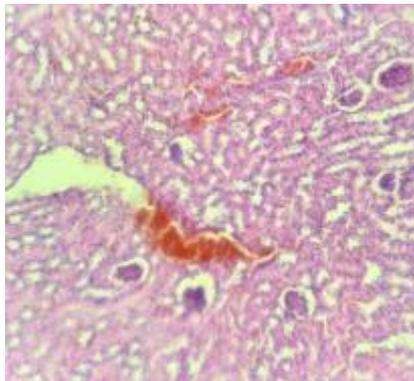


Figure 35 : Congestion Vasculaire (originale).

➤ La figure montre une Discrète congestion vasculaire rénale (**Figure37**).

C- Au niveau des poumons

- **Prélèvements des souris témoins**

La figure suivant montre la coupe histologique du poumon pour le groupe témoin

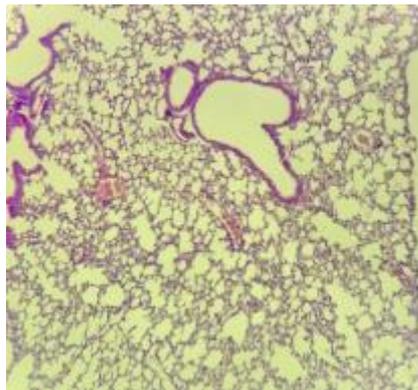


Figure 36 :parenchyme pulmonaires de morphologie normale (originale).

Parenchyme pulmonaire constitué de sacs alvéolaires optiquement vide, bordés par un épithélium pavimenteux simple et séparés par des fins septasinter ??? alvéolaires. Les sections bronchiques sont bordées par un épithélium pseudostratifié cilié de type respiratoire (**Figure38**).

- **Prélèvements des souris traitées**

La figure suivante montre la coupe histologique du poumon pour le groupe témoin.

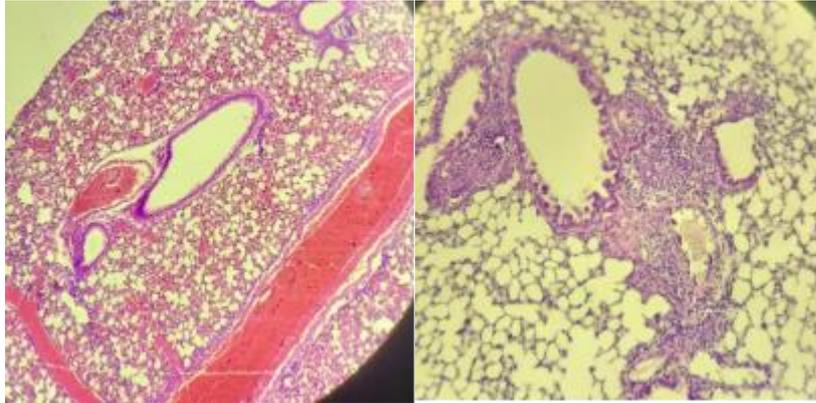


Figure 37 : Tissu pulmonaire endommagé (originale).

-Hémorragie interstitielle importante et diffusée constitué d'un élargissement des septasinter alvéolaires comblés par des hématies

- inflammation interstitielle essentiellement péri bronchique, d'intensité modérée constituée d'éléments inflammatoires polymorphe lymphocytes polynucléaires neutrophiles (PNN) et de cellules polynucléaires éosinophiles(PNE) (**Figure39**) .

D- Au niveau de cœur

● Prélèvements des souris témoins

La figure suivante montre la coupe histologique du cœur pour le groupe témoin

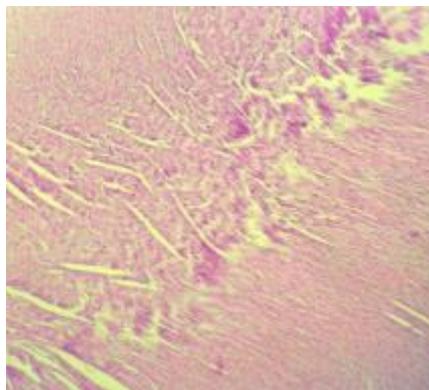


Figure 38 :Parenchyme cardiaque de morphologie normale (originale).

Résultats Et Discussion

Parenchyme cardiaque caractérisé par un myocarde constitué des cellules musculaires striées à cytoplasme éosinophile abondant et à noyau central arrondi (**Figure40**).

• Prélèvements des souris traitées

La figure suivante montre la coupe histologique du cœur pour le groupe témoin .



Figure 39 : Congestion Vasculaire(originaline).

- La figure montre une Discrète congestion cardiovasculaire (**Figure41**).

Discussion générale

Les activités antimicrobiennes de *C. sphaerocephala*, *C. tougourensis*, *C. napifolia*, *C. fragilis*, *C. papposa*, *C. solstitialis*, *C. dimorpha* des trois extraits dichlorométhane, acétate d'éthyle et le N-butanol contre trois souches bactériennes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*) ont été évalués de manière qualitative par la présence ou l'absence de zones d'inhibition et le diamètre de la zone.

Les résultats ont montré que les extraits de *C. papposa*, *C. napifolia*, *C. solstitialis* ont induit la plus grande activité antibactérienne contre les trois bactéries testées avec un diamètre de zone d'inhibition compris entre 10 et 26mm pour les extraits concentrés (SM) et entre 9 et 21mm pour les extraits dilués(1/8, 1/4, 1/2), suivis des extraits de *C. tougourensis* avec un diamètre compris entre 16 et 21 mm pour les extraits concentrés et entre 8 et 16 mm pour les extraits dilués butanoliques et d'acétate d'éthyle. Puis viennent les extraits de *C. sphaerocephala* et *C. fragilis* dont le diamètre de la zone d'inhibition généralement oscille

Résultats Et Discussion

entre 6 et 19 mm. Enfin, les extraits de *Centaurea dimorpha* n'ont montré aucun effet antibactérien contre aucune des bactéries testées. Quant aux extraits butanoliques de la partie aérienne de *Centaurea papposa*, ils ne présentaient pas non plus d'activité antibactérienne significative.

Nous notons aussi que les résultats de l'activité antibactérienne par méthode de diffusion sur gélose augmentent avec l'augmentation des concentrations des extraits et diminuent avec sa diminution.

Dans notre étude, les extraits d'acétate d'éthyle ont montré une activité antimicrobienne significative par rapport aux extraits de N-butanol et de dichlorométhane avec un diamètre maximal d'inhibition vis-à-vis des trois bactéries testées. Il est important de souligner que la méthode utilisée et le choix du solvant, ainsi que les conditions dans lesquelles l'extraction a été réalisée (à chaud ou à froid), affectent la teneur totale et donc les activités biologiques médiées par ces métabolites (**Li et al., 2003**).

La comparaison des résultats obtenus montre que l'activité antibactérienne varie d'une souche à l'autre, d'un à extrait à un autre et aussi d'une concentration à une autre. *Staphylococcus aureus* a montré une très grande sensibilité à la majorité des extraits par rapport à *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. Cette hypersensibilité peut s'expliquer par le fait que les bactéries Gram (-) sont plus résistantes que les bactéries Gram (+), grâce à leur structure membranaire externe. Les bactéries Gram(-) possèdent une couche de peptidoglycane coincée entre la membrane plasmique et la base externe composée de lipopolysaccharides et de protéines et forment ainsi une barrière imperméable aux substances. Pour les bactéries Gram(+), la couche de peptidoglycane est située à l'extérieur, lui permettant ainsi d'être plus disponible au contact des composés actifs (**Fertout-Mouri et al., 2016**).

Après avoir étudié les résultats obtenus et évalué la capacité de ces extraits à éliminer les bactéries compte tenu de leur résistance actuelle aux antibiotiques, nous avons constaté qu'ils ont un effet antibactérien important et significatif, ce qui permet de les utiliser dans la fabrication d'antibiotiques. Les recherches doivent être poursuivies sur ces plantes du genre *Centaurea*, en raison du manque de travaux et de recherches prouvant son efficacité et sa capacité antibactérienne.

Centaurea papposa est une espèce du genre *centaurea* poussant à l'état sauvage en Algérie et en Tunisie (**Quezel et Santa, 1963**). Dans ce travail, nous avons étudié la toxicité

Résultats Et Discussion

de cette plante pour savoir si elle est sans danger pour l'usage humain, et comme il n'existe aucune étude antérieure qui prouve ou nie les résultats de notre étude, le point d'interrogation existe toujours quant à l'effet toxique de cette plante, et si cette dernière provoquera des effets internes sur les organes du corps à long terme.

La toxicité aiguë fait référence aux effets indésirables qui surviennent après une dose unique orale ou cutanée (topique) d'une substance médicinale ou d'un extrait de plante, de doses multiples prises dans les 24 heures ou d'une seule exposition par inhalation soutenue sur une courte période de temps. **(Phillip, Robert et Stephen, 2000)**

Certains tests de toxicité aiguë "comme le test classique DL50" sont conçus pour déterminer la dose létale moyenne d'une substance testée. La dose létale médiane (ou DL50) est définie comme la dose d'une substance d'essai qui est mortelle pour 50 % des animaux du même groupe de dose. **(Gerald et Victor, 2014)**

Dans notre étude, nous n'avons pas pu déterminer la dose létale car la dose (2000 mg/kg) de l'extrait butanolique de *Centaurea paposa* n'a provoqué la mort d'aucune des souris, et aucun symptôme clinique n'est apparu indiquant la toxicité de la plante hormis des signes de tremblements et de somnolence pour les deux groupes, et qui ont disparu après une demi-heure de l'administration de l'extrait .

Ces variables qualitatives sont très nécessaires pour l'évaluation de la toxicité des extraits de plantes. Ils comprennent la détresse respiratoire, l'écoulement nasal, la peur, l'agressivité, la perte de réponse au toucher, à la douleur ou au bruit, la salivation, la perte d'appétit, la diarrhée, changement de la peau, les tremblements, les convulsions, l'hypotonie ou l'hypertonie des membres, perte de réflexe (réflexe du pavillon de l'oreille et de la cornée), horripilation, etc **(Gerald et Victor, 2014)**.

Et étant donné que certaines plantes ont de multiples principes toxiques qui affectent différents systèmes et peuvent affecter une série de systèmes organiques, et comme il n'est pas toujours facile de déterminer les effets toxiques des plantes vénéneuses **(Gerald et Victor, 2014)**, des analyses biochimiques et des études histologiques ont été effectuées pour confirmer l'innocuité de la plante.

Les enzymes plasmatiques ayant une valeur diagnostique, sont importantes dans la recherche toxicologique. Étant donné que ces enzymes se trouvent dans un ou plusieurs tissus, des modifications de l'activité plasmatique peuvent indiquer des dommages à l'un des tissus

Résultats Et Discussion

où se trouve l'enzyme. L'augmentation de ces enzymes est associée à des lésions tissulaires. De plus, une augmentation des taux plasmatiques de ces enzymes indique une perte de l'intégrité cellulaire et entraîne une fuite dans la circulation sanguine. L'ASAT se trouve principalement dans le foie, les reins, le cœur, les muscles squelettiques et les érythrocytes. Par conséquent, les dommages causés à l'une de ces cellules peuvent augmenter l'ASAT plasmatique. De même, l'ALAT est abondante dans les cellules du foie, des reins, des muscles squelettiques et du cœur, de sorte que les dommages causés à l'un de ces tissus peuvent augmenter l'ALAT plasmatique. L'activité plasmatique liée à l'ALAT et à l'ASAT peut indiquer le type de dommage ; L'ALAT est plus spécifique des lésions hépatiques, tandis que l'ASAT peut être trouvée dans le muscle squelettique et est plus sensible que l'ALAT(**Gerald et Victor, 2014**)

La bilirubine est un pigment jaune brunâtre présent dans la bile et en faible quantité dans le sang. En cas de maladie hépatique, comme l'obstruction du système des voies biliaires, l'excrétion de bilirubine est généralement altérée, entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de bilirubine

Les phosphates alcalins (ALP) sont des phosphates organiques qui s'hydrolysent à pH élevé. On les retrouve principalement dans les ostéoblastes osseux et les cellules hépatobiliaires, la paroi intestinale, les tubules rénaux et le placenta (**Ngounou et al., 1999**). Cependant, l'ALP plasmatique est obtenu en quantités égales à partir des os et du foie. Par conséquent, tout dommage à l'un de ces tissus entraînera une augmentation de l'ALP plasmatique(**Gerald et Victor, 2014**).

Le cholestérol est un lipide stéroïde largement présent dans tous les tissus animaux et qui joue un rôle structural important dans les membranes et le métabolisme lipidique en général. Le cholestérol circule dans le sang lié aux protéines. Cette combinaison cholestérol-protéine est appelée lipoprotéine. L'analyse des lipoprotéines (profil lipoprotéique ou profil lipidique) mesure les taux sanguins de cholestérol total, de cholestérol LDL, de cholestérol HDL et de triglycérides . On sait qu'un taux de cholestérol insuffisant ou excessif peut entraîner diverses maladies.

L'excès de cholestérol plasmatique s'accumule dans les parois des artères, provoquant l'athérosclérose.

Résultats Et Discussion

Les tests sanguins de cholestérol et de triglycérides mesurent la quantité de substances grasses dans le sang. Un taux de cholestérol élevé, également appelé hypercholestérolémie, est un facteur de risque majeur de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Dans certains cas, des modifications relativement mineures du cholestérol plasmatique (et des triglycérides) sont observées dans les études toxicologiques (**Jean, Victor et Jacobus, 2014**).

Il est important d'évaluer la fonction rénale lors de l'évaluation de la toxicité des plantes médicinales. Bien que de nombreux tests soient effectués pour déterminer la fonction rénale, les tests les plus fréquemment rapportés sont la clairance de la créatinine et la clairance de l'urée (**Laurens, Bekker, Steenkamp et Stewart, 2001**).

De faibles taux de créatinine et/ou d'urée indiquent une capacité réduite des reins à filtrer les déchets du sang et à les excréter dans l'urine (**Ngogang et al., 2008**). Il inhibe également la sécrétion d'autres électrolytes sériques. À mesure que la valeur positive diminue, la pression artérielle augmente.

Par conséquent, des concentrations plasmatiques de créatinine et/ou d'urée supérieures à la normale, avec ou sans modifications des électrolytes sériques, indiquent une néphrotoxicité. (**Gerald et Victor, 2014**).

L'étude de ces paramètres sériques a montré une augmentation des valeurs de certains d'entre eux pour le groupe traité par rapport au groupe témoin, notamment les valeurs d'ASAT et d'ALAT, et une diminution des autres, nous avons remarqué qu'il existait des variations élevées dans les valeurs des paramètres biochimiques des souris, y compris les souris témoins.

Certains chercheurs rapportent une augmentation d'une variable comme signe de toxicité, tandis que d'autres rapportent une diminution de cette même variable comme signe de toxicité (**Gerald et Victor, 2014**). et comme la plupart de ces enzymes se trouvent dans plusieurs tissus, la raison de l'augmentation ou de la diminution des concentrations plasmatiques de ces enzymes n'est pas spécifique. Par conséquent, des études histologiques de ces tissus sont nécessaires pour évaluer les problèmes au niveau des organes.

Le poids corporel et la taille des organes sont importants pour déterminer la toxicité. L'étude macroscopique a montré une augmentation de la taille du foie et des reins chez les souris traitées avec l'extrait butanolique de *Centaurea papposa* par rapport aux souris témoins. Quant à l'étude microscopique, elle a montré la présence des inflammations, des

Résultats Et Discussion

d'hémorragies, des lésions et de congestions de gravité variable au niveau des prélèvements d'organes étudiés des souris traitées, où les organes les plus endommagés étaient le foie et les poumons par rapport aux organes des souris témoins, qui étaient en parfaite santé, ce qui explique la réduction et l'augmentation de certains paramètres biochimiques, notamment l'ASAT et l'ALAT.

Donc, notre propre étude que nous avons menée a montré que l'extrait butanolique de *Centaurea papposa* avait des effets toxiques qui n'apparaissaient pas comme des symptômes cliniques, mais avait plutôt un effet interne sur les organes des souris traitées avec cet extrait.

Conclusion

Conclusion

L'intérêt de l'étude scientifique du pouvoir thérapeutique des plantes médicinales n'a cessé d'augmenter durant ces dernières années, afin de rechercher de nouvelles alternatives aux drogues chimiques, qui sont sans effets néfastes pour la santé humaine et pour l'environnement. Aussi la diversité botanique de l'Algérie est impressionnante, couvrant une gamme variée d'écosystèmes, des zones côtières aux montagnes et au déserts. Parmi les milliers d'espèces de plantes présentes, beaucoup possèdent des vertus médicinales. Les recherches scientifiques visent à exploiter ces plantes pour leurs propriétés bioactives, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives dans le domaine médical et pharmaceutique. Parmi ces plantes, nous trouvons en particulier les plantes du genre *Centaurea*.

Au terme de ce travail, sept espèces du genre *Centaurea* (*C. sphaerocephala*, *C. tougourensis*, *C. napifolia*, *C. fragilis*, *C. papposa*, *C. solstitialis*, et *C. dimorpha*) ont été sélectionnées pour l'évaluation de l'activité antibactérienne de trois extraits de dichlorométhane, d'acétate d'éthyle et de n-butanol sur l'inhibition de la croissance des souches bactériennes utilisées par la méthode de diffusion des disques sur milieu solide pour quatre concentrations différentes. Les trois extraits montrent que les plantes étudiées possèdent une activité antibactérienne importante et significative, notamment les extraits de *C. napifolias*, *C. solstitialis* et *C. papposa*.

Cependant, les sensibilités des souches bactériennes les plus importantes ont été enregistrées avec tous les extraits d'acétate d'éthyle de toutes les plantes étudiées, qui semblent exercer un effet inhibiteur sur leur croissance sauf l'extrait de *C. dimorpha*.

Afin de déterminer le taux de sécurité d'utilisation de la plante *C. papposa*, et d'évaluer l'impact de son utilisation par l'homme, nous avons étudié in vivo la toxicité aiguë de l'extrait butanolique de cette plante par voie orale à une concentration de (2000 mg/kg.p.c.) Nous avons suivi cliniquement les souris pendant sept jours, après la fin de la période, nous les avons disséquées, effectué des analyses biochimiques et mené une étude histologique de organes. L'ensemble de ces résultats montre que l'extrait butanolique de *Centaurea papposa* présente des signes de toxicité à la dose de 2000 mg/kg.p.c. Cette toxicité n'est pas apparue lors de l'observation clinique, mais plutôt sous forme des inflammations, des lésions et d'hémorragie au niveau des organes, ce qui a entraîné une augmentation de certaines enzymes dans le sérum, notamment le pourcentage d'ASAT et d'ALAT.

Conclusion

Les résultats obtenus lors de cette étude sont intéressants, mais des études complémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ces effets. Ces études doivent être aussi orientées vers la détermination des composés actifs dans les extraits de ces espèces étudiées du genre *Centaurea*.

Référence bibliographique

- **Ahsan, H. (2007).** Harinder S. Kohli (ed.). Growth and Development in Emerging Market Economies: International Private Capital Flows, Financial Markets and Globalisation. .306-304 ,(3)46 ,*Pakistan Development Review*
- **Akiyama, H., Fujii, K., Yamasaki, O., Oono, T., & Iwatsuki, K. (2001).** Antibacterial action of several tannins against *Staphylococcus aureus*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 48(4), 487-491.
- **Allal, A. (2016).** *Etude phytochimique et activités antioxydantes de quelques extraits d'une plante de la région de Tlemcen: Psoralea bituminosa L* (Doctoral dissertation).
- **Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001).** Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. .406-385 ,(1)20 ,*Developmental neuropsychology*
- **Ayyad, F. (2013).** Death distress among two samples of lower and higher stress in health care professionals. .327-318 ,(1)113 ,*Psychological Reports*
- **Badaoui, M. I., Chabani, S., Magid, A. A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Sayagh, C., Harakat, D., & Haba, H. (2024).** Chemical constituents of *Centaurea dissecta* Ten. and sesquiterpenes chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology*, 114, 104808.
- **Badoc, A., Deffieux, G., Lamarti, A., Bourgeois, G., & Carde, J. P. (1994).** Essential oil of *Foeniculum vulgare* Mill.(fennel) subsp. *piperitum* (Ucria) Cout. fruit. .336-333 ,(4)6 ,*Oil Research Journal of Essential*
- **Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S. (2006).** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. .203-191 ,(1)99 ,*Food chemistry*
- **Benziane, Z., & Boukir, A. (2009).** Chemical composition and antibacterial activity of leaves essential oil of *Laurus nobilis* from Morocco. *Australian Journal of Basic .3824-3818 ,(4)3 ,and Applied Sciences*
- **Berthod, A., Billardello, B., & Geoffroy, S. (1999).** Polyphenols in countercurrent chromatography. An example of large scale separation. .757-750 ,(9)27 ,*Analisis*
- **Bibi, A., Bibi, S., Abu-Dieyeh, M., & Al-Ghouti, M. A. (2023).** Towards sustainable physiochemical and biological techniques for the remediation of phenol from wastewater: A review on current applications and removal mechanisms. *Journal of .137810 ,Cleaner Production*
- **Biondi, D., Cianci, P., Geraci, C., Ruberto, G., & Piattelli, M. (1993).** Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Sicilian aromatic plants. .337-331 ,(6)8 ,*Flavour and fragrance journal*

- **Bouchouka, E. (2016).** Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydante et antibactérienne de quelques plantes Sahariennes [Thèse]. *ANNABA: Université Badji Mokhtar*
- **Bouchouka, E. (2016).** Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydante et antibactérienne de quelques plantes Sahariennes. *Badji Mokhtar Annaba Faculty of Sciences—University*
- **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 3ème éd. .1120 ,r, ParisLavoisie
- **Carbonnelle, B. (1987).** *Bactériologie médicale: Techniques usuelles*. .Simep
- **Carev, I., Gelemanović, A., Glumac, M., Tutek, K., Dželalija, M., Paiardini, A., & Prosseda, G. (2023)** Centaurea triumfettii essential oil chemical composition, comparative analysis, and antimicrobial activity of selected compounds. *Scientific Reports* .7475 ,(1)13 ,reports
- **Cheftel, J. C. (1980).** *Introduction à la biochimie et à la technologie des aliments*. .Technique et Documentation: Entreprise Moderne
- **Cheok, C. Y., Salman, H. A. K., & Sulaiman, R. (2014).** Extraction and quantification of saponins: A review. .40-16 ,59 ,*Food Research International*
- **Chira, K., Suh, J. H., Saucier, C., & Teissèdre, P. L. (2008).** Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, 6(2), 75-82.
- **Clifford, M. N., & Scalbert, A. (2000).** Ellagitannins—nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(7), 1118-1125.
- **Collins, Lync. (1976).** Microbiological methods. 4th édition, 234-247.
- **Cowan, M. M. (1999).** Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology* .582-564 ,(4)12 ,reviews
- **Cowan, M. M. (1999).** Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology* .582-564 ,(4)12 ,reviews
- **Dacosta, Y. (2003).** *Les phytonutriments bioactifs: 669 références bibliographiques*. .Ed. Yves Dacosta
- **De Luca, D., Del Guacchio, E., Cennamo, P., Paino, L., & Caputo, P. (2023).** Genotyping-by-sequencing provides new genetic and taxonomic insights in the critical group of Centaurea tenorei. .1130889 ,14 ,*Frontiers in Plant Science*
- **Deina, M., Rosa, A., Casu, V., Cottiglia, F., & Bonsignore, L. (2003).** Natural product: their chemistry and biological significance. *Journal of the American Oil Chemistry Society* .70-65 ,80 ,*Chemistry Society*
- **Deore, S. L., & Khadabadi, S. S. (2009).** Screening of antistress properties of Chlorophytum borivillianum tuber. .328-320 ,1 ,*Pharmacologyonline*
- **Derache, R. (1986).** Toxicologie et sécurité des aliments.
- **Diallo, A., & Thuillier, D. (2005).** The success of international development projects, trust and communication: an African perspective. *International journal of project management* .252-237 ,(3)23 ,management

- **Diezi, J. (1992).** Principe de base et repercussion clinique. *Schoderet M. Pharmacologie: des principes fondamentaux aux applications thérapeutiques. -Frison .38-33 ,Slatkine, Genève: paris .roche, editor. 2nd ed*
- **(Dubick, M. A., Zaucha, G. M., Korte Jr, D. W., & Wade, C. E. (1993)** Acute and subacute toxicity of 7.5% hypertonic saline–6% dextran-70 (HSD) in dogs 2. biochemical and behavioral responses. .55-49 ,(1)13 ,*Journal of applied toxicology*
- **(Dubick, M. A., Zaucha, G. M., Korte Jr, D. W., & Wade, C. E. (1993)** Acute and subacute toxicity of 7.5% hypertonic saline–6% dextran-70 (HSD) in dogs 2. biochemical and behavioral responses. .55-49 ,(1)13 ,*Journal of applied toxicology*
- **Dzoyem, J. P., Kuete, V., & Eloff, J. N. (2014).** Biochemical parameters in toxicological studies in Africa: significance, principle of methods, data interpretation, and use in plant screenings. pp.) *Toxicological survey of African medicinal plants* In .lsevierE .(715-659
- **Élie, F. (2022).** Les phénols et les polyphénols
- **Ericsson, H. M., & Sherris, J. C. (1971).** Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. ,*Acta pathologica et microbiologica scandinavica* .(Suppl. 217)
- **Fertout-Mouri, N., Latrèche, A., Mehdadi, Z., Toumi-Bénali, F., & Khaled, M. B. (2017).** Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Teucrium polium* L. of Tessala Mount (Western Algeria). .353-346 ,15 ,*Phytothérapie*
- **Finken, M. J., Meulenbelt, I., Dekker, F. W., Frölich, M., Romijn, J. A., Slagboom, P. E., & Wit, J. M. (2007).** The 23K variant of the R23K polymorphism in the glucocorticoid receptor gene protects against postnatal growth failure and insulin resistance after preterm birth. *rnal of Clinical Endocrinology & The Jou* .4782-4777 ,(12)92 ,*Metabolism*
- **Gürdal, B., & Özhatay, E. (2019).** Pollen morphology of 5 *Centaurea* L. and 3 *Psephellus* Cass. taxa in Turkey. *Yuzuncu Yil University Journal of Agricultural* .744-738 ,(4)29 ,*Sciences*
- **Gurib-Fakim, A. (2006).** Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. .93-1 ,(1)27 ,*Molecular aspects of Medicine*
- **Hamedeyazdan, S., Niroumand, F., & Fathiazad, F. (2017).** Phytochemical analysis and antioxidative properties of *Centaurea albonitens*. *Research Journal of* .64-57 ,(4)4 ,*Pharmacognosy*
- **Haslam, E. (1989).** *Plant polyphenols: vegetable tannins revisited*. CUP Archive.
- **Hechaichi, F. Z., Bendif, H., Bensouici, C., Alsalamah, S. A., Zaidi, B., Bouhenna, M. M., ... & Boufahja, F. (2023).** Phytochemicals, antioxidant and antimicrobial potentials and LC-MS analysis of *Centaurea parviflora* Desf. .2263 ,(5)28 ,*Molecules* .Extracts
- **Hellwig, F. H. (2004).** *Centaureinae* (Asteraceae) in the Mediterranean–history of ecogeographical radiation. .162-137 ,(3)246 ,*and Evolution Plant Systematics*

- **Hierro, J. L., & Callaway, R. M. (2003).** Allelopathy and exotic plant invasion. *Plant* .39-29 ,256 ,and soil
- **Hilpold, A., Garcia-Jacas, N., Vilatersana, R., & Susanna de la Serna, A. (2014).** Taxonomical and nomenclatural notes on *Centaurea*: A proposal of classification, a description of new sections and subsections, and a species list of the redefined section *Centaurea*.
- **Hoffmann, L. 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/quinat hydroxycinnamoyl Transférase (HCT)* (Doctoral dissertation, Université Louis Pasteur-Strasbourg I).
- **Holderness, J., Hedges, J. F., Daughenbaugh, K., Kimmel, E., Graff, J., Freedman, B., & Jutila, M. A. (2008).** Response of $\gamma\delta$ T cells to plant-derived tannins. *Critical Reviews™ in Immunology*, 28(5).
- **Hopkins, P. N. (2003).** Familial hypercholesterolemia—improving treatment and meeting guidelines. .23-13 ,(1)89 ,*International journal of cardiology*
- **Hopkins, P. N. (2003).** Familial hypercholesterolemia—improving treatment and meeting guidelines. .23-13 ,(1)89 ,*International journal of cardiology*
- **Humphries, C. J., & Chappill, J. A. (1988).** Systematics as science: a response to Cronquist. .144-129 ,*The Botanical Review*
- **Klaas, C., & Archer, D. E. (2002).** Association of sinking organic matter with various types of mineral ballast in the deep sea: Implications for the rain ratio. *Global* .1-63 ,(4)16 ,*biogeochemical cycles*
- **Köse, I., Yeşil, P., Öztunç, G., & Eskimez, Z. (2016).** Knowledge of Nurses Working in Intensive Care Units in Relation to Preventive Interventions for Pressure Ulcer. .(2)9 ,*of Caring Sciences International Journal*
- **Laouer, H., Zerroug, M. M., Chaker, A. N., & Bouzerzour, H. (2004).** Study of the effect of *Ammoides pusilla* (Brot.) Breist, essential oil against *Pseudomonas* sp. .624-619 ,(4)69 ,*Communications in Agricultural and Applied Biological Sciences*
- **Lapointe, N., St-Hilaire, M., Martinoli, M. G., Blanchet, J., Gould, P., Rouillard, C., & Cicchetti, F. (2004).** Rotenone induces non-specific central nervous system and systemic toxicity. .719-717 ,(6)18 ,*The FASEB journal*
- **Laurens, J. B., Bekker, L. C., Steenkamp, V., & Stewart, M. J. (2001).** Gas chromatographic–mass spectrometric confirmation of atractyloside in a patient poisoned with *Callilepis laureola*. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences* .133-127 ,(2)765 ,and Applications
- **Lee, K. W., Kim, Y. J., Lee, H. J., & Lee, C. Y. (2003).** Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *Journal of* .7295-7292 ,(25)51 ,*agricultural and food chemistry*
- **Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., Lawn, J. E., ... & Black, R. E. (2015).** Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with

- projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet* .440-430 ,(9966)385 ,*lancet*
- **Matuschek, E., Brown, D. F., & Kahlmeter, G. (2014).** Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clinical microbiology and infection* .O266-O255 ,(4)20 ,*infection*
 - **Mishio, T., Honma, T., & Iwashina, T. (2006).** Yellow flavonoids in *Centaurea ruthenica* as flower pigments. .184-180 ,(2)34 ,*Biochemical systematics and Ecology*
 - **MOKHTARI, C. M., & BOUKHETACHE, K. (2023).** *Etude phytochimique et évaluation des propriétés biologiques du figuier de barbarie (Opuntia ficus-indica)* (Doctoral dissertation).
 - **Organisation mondiale de la Santé, O. (2000).** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle.
 - **Mourad, B., Mihoub, Z. M., & Sétif, U. F. A. (2011).** Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L. *Mémoire pour l'obtention du diplôme de Magister, Université Ferhat Abbes-Setif*.
 - **NASSAR, M., BENAMARA-BELLAGHA, M., & KHALFALLAH, N. (2023).** First karyotype, C bands, and CMA 3 bands characterization of *Centaurea nicaeensis* All. from Algeria. .59-56 ,(2)17 ,*Biharean Biologist*
 - **Ngogang, J., Nkongmeneck, B. A., Essam, L. F. B. B., Oyono, J. L. E., Tsabang, N., Zapfack, L., ... & Tamze, V. (2008).** Evaluation of acute and sub acute toxicity of four medicinal plants extracts used in Cameroon. -S185 ,(180) ,*Toxicology Letters* .S186
 - **Ngounou, F. N., Choudhary, M. I., Malik, S., Zareen, S., Ali, R., Lontsi, D., & Sondengam, B. L. (1999).** Two saponins from *Pteleopsis hylodendron*. .921-917 ,(5)52 ,*Phytochemistry*
 - **Ouedraogo, Y., Nacoulma, O., Guissou, I. P., & Guede Guina, F. (2001).** Evaluation in vivo et in vitro de la toxicité des extraits aqueux d'écorces de tige et de racines de *Mitragyna inermis* (Willd). ,11 ,*Pharm. Méd. Trad. Afr.* (O. Ktz (Rubiaceae) .29-13
 - **Oussou, K. R., Yolou, S., Boti, J. B., Guessenn, K. N., Kanko, C., Ahibo, C., & Casanova, J. (2008).** Etude chimique et activité antidiarrhéique des huiles essentielles de deux plantes aromatiques de la pharmacopée ivoirienne. *European Journal of Scientific Research* .103-94 ,(1)24 ,*Scientific Research*
 - **Ozsoy, M., Donovick, C., Gorelik, I., Abu-Ghazaleh, N., & Ponomarev, D. (2015, February).** Malware-aware processors: A framework for efficient online malware detection. In *2015 IEEE 21st International Symposium on High Performance Computer Architecture (HPCA)* (pp. 651-661). .IEEE
 - **Ozsoy, M., Donovick, C., Gorelik, I., Abu-Ghazaleh, N., & Ponomarev, D. (2015, February).** Malware-aware processors: A framework for efficient online malware detection. In *2015 IEEE 21st International Symposium on High Performance Computer Architecture (HPCA)* (pp. 651-661). .IEEE

- **Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009).** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. .278-270 ,(5)2 ,*Oxidative medicine and cellular longevity*
- **Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009).** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. .278-270 ,(5)2 ,*Oxidative medicine and cellular longevity*
- **Pankey, G. A., & Sabath, L. D. (2004).** Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. .870-864 ,(6)38 ,*Clinical infectious diseases*
- **Penman, H. L. (1940).** Gas and vapour movements in the soil: I. The diffusion of vapours through porous solids. .462-437 ,(3)30 ,*The Journal of Agricultural Science*
- **Pharmacognosie, B. J. (2009).** phytochimie; plante médicinale 4 ème édition. *Paris Édition Tec & doc.*
- **Pizzi, A., & Cameron, F. A. (1986).** Flavonoid tannins—structural wood components for drought-resistance mechanisms of plants. ,(2)20 ,*Technology Wood Science and* .124-119
- **Quezel, P., & Santa, S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méditerranéennes. .23-19 ,2 ,*Centre national de la recherche scientifique, Paris, France*
- **Rahal, J. S., Mesquita, M. F., Henriques, G. E. P., & Nobilo, M. A. A. (2004).** Surface roughness of acrylic resins submitted to mechanical and chemical polishing. .1079-1075 ,(11)31 ,*Journal of oral rehabilitation*
- **Ralston, L., Subramanian, S., Matsuno, M., & Yu, O. (2005).** Partial reconstruction of flavonoid and isoflavonoid biosynthesis in yeast using soybean type I and type II chalcone isomerases. .1388-1375 ,(4)137 ,*Plant physiology*
- **Reda, A., Abdelaal, A., Brakat, A. M., Lashin, B. I., Abouelkheir, M., Abdelazeem, B., ... & Sah, R. (2023).** Monkeypox viral detection in semen specimens of confirmed cases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical* .e28250 ,(1)95 ,*Virology*
- **Ribéreau-Gayon, G. (1968).** Etude des mecanismes de synthese et de transformation de l'acide malique, de l'acide tartrique et de l'acide citrique chez vitis vinifera L. *Phytochemistry*, 7(9), 1471-1482.
- **Roberts, S. M., James, R. C., & Williams, P. L. (Eds.). (2022).** *Principles of toxicology: environmental and industrial applications.* .John Wiley & Sons
- **Rohde, M. (2019).** The Gram-positive bacterial cell wall. *Microbiology* .1128-10 ,(3)7 ,*Spectrum*
- **Romaniuk, J. A., & Cegelski, L. (2015).** Bacterial cell wall composition and the influence of antibiotics by cell-wall and whole-cell NMR. *Philosophical Transactions* .20150024 ,(1679)370 ,*Biological Sciences :of the Royal Society B*
- **Sakagami, H., Hashimoto, K., Suzuki, F., Ogiwara, T., Satoh, K., Ito, H., ... & Fujisawa, S. I. (2005).** Molecular requirements of lignin–carbohydrate complexes for expression of unique biological activities. .2120-2108 ,(17)66 ,*ochemistryPhyt*

- **Santos-Buelga, C., & Scalbert, A. (2000).** Proanthocyanidins and tannin-like compounds—nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. .1117-1094 ,(7)80 ,*Journal of the Science of Food and Agriculture*
- **Seltmann, G., & Holst, O. (2002).** *The bacterial cell wall*. Springer Science & .Business Media
- **Sen, S., & Ganguly, S. (2017).** Opportunities, barriers and issues with renewable energy development—A discussion. ,69 ,*Renewable and sustainable energy reviews* .1181-1170
- **Southon, I. W., & Buckingham, J. (Eds.). (1989).** *Dictionary of Alkaloids, with CD-ROM*. .CRC Press
- **Stalikas, C. D. (2007).** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. .3295-3268 ,(18)30 ,*Journal of separation science*
- **Stauber, M., Jäckle, H., & Schmidt-Ott, U. (1999).** The anterior determinant bicoid of *Drosophila* is a derived Hox class 3 gene. *Proceedings of the National Academy of* .3789-3786 ,(7)96 ,*Sciences*
- **Teke, G. N., & Kuete, V. (2014).** Acute and subacute toxicities of African medicinal plants. .Elsevier .(98-pp. 63) *Toxicological survey of African medicinal plants* nI
- **Tüfekci, M., Özkal, B., Maharaj, C., Liu, H., Dear, J. P., & Salles, L. (2023).** Strain-rate-dependent mechanics and impact performance of epoxy-based nanocomposites. .109870 ,233 ,*ce and TechnologyComposites Scien*
- **Uğur, A., & Aydin, D. (2009).** An interactive simulation and analysis software for solving TSP using Ant Colony Optimization algorithms. *Advances in Engineering* .349-341 ,(5)40 ,*software*
- **Vandepitte, J., Engbaek, K., Piot, P., Heuck, C. C., & World Health Organization. (1994).** *Bactériologie clinique: Techniques de base pour le laboratoire*. Organisation mondiale de la Santé.
- **Vasile, D., DINCĂ, L., & Enescu, C. M. (2017).** Impact of collecting mushrooms from the spontaneous flora on forest ecosystems in Romania. *AgroLife Scientific* .(1)6 ,*Journal*
- **Vivanco, J. M., Bais, H. P., Stermitz, F. R., Thelen, G. C., & Callaway, R. M. (2004).** Biogeographical variation in community response to root allelochemistry: novel weapons and exotic invasion. .292-285 ,(4)7 ,*Ecology letters*
- **Walum, E. (1998).** Acute oral toxicity. suppl)106 ,*Environmental health perspectives* .503-497 ,(2
- **Wray, G. A., Hahn, M. W., Abouheif, E., Balhoff, J. P., Pizer, M., Rockman, M. V., & Romano, L. A. (2003).** The evolution of transcriptional regulation in eukaryotes. *Molecular biology and evolution*, 20(9), 1377-1419.
- **Zengin, Y., Furkan, H., & Kutluca, T. (2012).** The effect of dynamic mathematics software geogebra on student achievement in teaching of trigonometry. -*Procedia* .187-183 ,31 ,*Social and Behavioral Sciences*

Abstract

Centaurea L., is one of the largest genera of the Asteraceae family, which is known for its therapeutic effect.

This work aims to study and evaluate the antibacterial activity of seven endemic species of this genus (*C. sphaerocephala*, *C. tougourensis*, *C. napifolia*, *C. fragilis*, *C. papposa*, *C. solstitialis*, and *C. dimorpha*), of three different extracts (n-butanol, dichloromethane and ethyl acetate), on three bacterial strains (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*). The antibacterial activity is carried out by the solid medium diffusion method from the disks impregnated with different concentrations of the extracts. The results showed that all the extracts have an antibacterial effect except for the extracts of *Centaurea demorpha*. They also showed that the ethyl acetate extracts are the most active on the three strains tested with a maximum inhibition diameter of 26 mm for the initial concentration (SM).

On the other hand, we evaluated the acute in vivo oral toxicity of the butanolic extract of *C. papposa* at the concentration of (2000 mg/kg.bw). The results showed that the extract of this plant at this concentration presents signs of toxicity that do not appear clinically on observation, but rather affect the organs of the body.

Keywords: *Centaurea* genus, antibacterial activity, toxicity.

ملخص

عائلة *Centaurea L* هو أحد أكبر أجناس *Asteraceae* والمعروف بتأثيره العلاجي .

يهدف هذا العمل إلى دراسة وتقييم النشاط المضاد للبكتيريا لسبعة أنواع مستوطنة من هذا الجنس (C.)

،(*C. dimorpha* ، و *C. solstitialis* ، *C. papposa* ، *C. fragilis* ، *C. napifolia* ، *C. tougourensis* ، *sphaerocephala*)

في ثلاثة أنواع مستخلصات مختلفة (n-butanol, dechloromethane, acétate d'éthyle) على ثلاث سلالات بكتيرية (

Staphylococcus aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*). يتم تنفيذ النشاط المضاد للبكتيريا بطريقة

الانتشار في الوسط الصلب من الأقراص المشربة بتركيز مختلفة من المستخلصات. أظهرت النتائج أن مستخلصات acétate

d'éthyle هي الأكثر نشاطا على السلالات الثلاثة التي تم اختبارها بقطر تثبيط أقصى يبلغ 26 ملم للتركيز الأولي، كما أظهرت

أن جميع المستخلصات لها تأثير مضاد للجراثيم باستثناء مستخلصات نبات *C. dimorpha*

من ناحية أخرى قمنا بتقييم السمية الحادة في الجسم الحي للمستخلص البيوتانولي لنبات *C. papposa* بتركيز (2000 ملغم/كغم

من وزن الجسم). أظهرت النتائج أن مستخلص هذا النبات بهذا التركيز تظهر عليه علامات السمية التي لا تظهر سريريا بالملاحظة،

بل تؤثر داخليا على أعضاء الجسم .

الكلمات المفتاحية: جنس القطور، النشاط المضاد للبكتيريا، السمية

Le résumé:

Centaurea L., est l'un des plus grands genres de la famille des Astéracées, qui est connue pour son effet thérapeutique.

Ce travail vise à étudier et évaluer l'activité antibactérienne de sept espèces endémiques de ce genre (*C. sphaerocephala*, *C. tougourensis*, *C. napifolia*, *C. fragilis*, *C. papposa*, *C. solstitialis*, et *C. dimorpha*), de trois extraits différents (n-butanol, dichlorométhane et acétate d'éthyle), sur trois souches bactériennes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*). L'activité antibactérienne est réalisée par la méthode de diffusion sur milieu solide à partir des disques imprégnés avec différentes concentrations des extraits . Les résultats ont montré que tous les extraits ont un effet antibactérien à l'exception des extraits de *Centaurea demorpha*. Ils ont également montré que les extraits acétate d'éthyle sont les plus actifs sur les trois souches testées avec un diamètre maximal d'inhibition de 26 mm pour la concentration initial (SM).

D'autre part nous avons évalué la toxicité aiguë *in vivo* par voie orale de l'extrait butanolique de *C. papposa* à la concentration de (2000 mg/kg.p.c). Les résultats ont montré que l'extrait de cette plante à cette concentration présente des signes de toxicité qui n'apparaissent pas cliniquement à l'observation, mais qui affectent plutôt les organes de l'organisme .

Mots clés : Le genre *centaurea*, activité antibactérienne, toxicité

Année universitaire : 2023-2024

Présenté(e) par : Mazhoud Amina
Medkour Oumnia Ikhlas

Thème : Evaluation de l'activité antibactérienne de sept espèces du genre *Centaurea* et la toxicité de l'espèce *Centaurea papposa*

Résumé

Centaurea L., est l'un des plus grands genres de la famille des Astéracées, qui est connue pour son effet thérapeutique.

Ce travail vise à étudier et évaluer l'activité antibactérienne de sept espèces endémiques de ce genre (*C. sphaerocephala*, *C. tougourensis*, *C. napifolia*, *C. fragilis*, *C. papposa*, *C. solstitialis*, et *C. dimorpha*), de trois extraits différents (n-butanol, dichlorométhane et acétate d'éthyle), sur trois souches bactériennes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*). L'activité antibactérienne est réalisée par la méthode de diffusion sur milieu solide à partir des disques imprégnés avec différentes concentrations des extraits . Les résultats ont montré que tous les extraits ont un effet antibactérien à l'exception des extraits de *Centaurea demorpha*. Ils ont également montré que les extraits acétate d'éthyle sont les plus actifs sur les trois souches testées avec un diamètre maximal d'inhibition de 26 mm pour la concentration initial (SM).

D'autre part nous avons évalué la toxicité aiguë *in vivo* par voie orale de l'extrait butanolique de *C. papposa* à la concentration de (2000 mg/kg.p.c). Les résultats ont montré que l'extrait de cette plante à cette concentration présente des signes de toxicité qui n'apparaissent pas cliniquement à l'observation, mais qui affectent plutôt les organes de l'organisme .

Mots Clés : Mots clés : Le genre *Centaurea*, activité antibactérienne, toxicité

Laboratoire de recherche : Génétique de biochimie et biotechnologies végétale , Université Frères Mentouri Constantine 1

Devant le jury :

Président du jury : ADJROUD Moussa (MCA-U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : BELLIL Ines (Prof-U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examineur : BENCHIHEUB Meriem (MCB-U Constantine 1 Frères Mentouri)