

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

و البحث العلمي وزارة التعليم العالي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mustapha Stambouli

Mascara



جامعة مصطفى اسطمبولي

معسكر

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Laboratoire de Bioconversion, Génie Microbiologique et Sécurité Sanitaire



THESE de DOCTORAT de 3^{ème} cycle

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Valorisation des substances naturelles

Intitulée

**Profil polyphénolique et activité *in vitro* et *in vivo*
antimicrobienne de deux plantes médicinales de la région ouest
algérien**

Présentée par : Mme Imane Abdelsadok

Le 27/11/2025

Devant le jury :

Président	Bachir Raho	Professeur	Université de Mascara
Examineur	Mokhtar Benrguieg	Professeur	Université de Saida
Examinatrice	Djamila Boukraa	MCA	Université de Mascara
Examinatrice	Khadidja Side Larbi	MCA	Université de Mascara
Encadrant	Boumediene Meddah	Professeur	Université de Mascara
Co-Encadrant	Karima Ouldyeou	MCA	Université de Mascara

Année Universitaire: 2025-2026

Remerciements

Nous exprimons nos sincères remerciements:

A Monsieur Raho, Professeur à la faculté de sciences de la nature et de la vie, de l'université de Mustapha Stambouli, Mascara, qui nous fait l'honneur de présider ce jury. Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

A Monsieur Benrgueig, Professeur à la faculté de sciences de la nature et de la vie, de l'université Docteur Moulay Tahar, Saida. Sensibles à l'attention que vous avez souhaité accorder à ce travail. Nous vous adressons nos sincères remerciements.

A Madame Boukraa, Maitre de conférences A à la faculté de sciences de la nature et de la vie, de l'université Mustapha Stambouli, Mascara, pour avoir accordé à contribuer à ce travail en apportant des observations pertinentes. Nous vous adressons nos remerciements les plus sincères.

A Madame Side Larbi, Maitre de conférences A à la faculté de sciences de la nature et de la vie, de l'université Mustapha Stambouli, Mascara, qui a eu la gentillesse d'accepter d'évaluer ce travail. Veuillez trouver, Madame, l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur Meddah, Professeur à la faculté de sciences de la nature et de la vie, université Mustapha Stambouli, Mascara, qui a accepté d'assurer la direction de cette thèse, pour votre soutien sans faille, votre enthousiasme perpétuel et vos idées débordantes, pour vos conseils judicieux et votre aide précieuse tout au long de ce travail. Nous vous prions de croire en notre éternel respect et notre sincère gratitude.

A Madame Ouldierou, Maitre de conférences A à la faculté de sciences de la nature et de la vie, université de Mustapha Stambouli, Mascara, qui nous fait l'honneur d'être co-directeur de thèse, pour votre enthousiasme et votre gentillesse. Je vous prie de recevoir mon ultime respect et ma profonde reconnaissance.

De même qu'à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'Ain El Baida d'Oran, sous la direction de Professeur Medjamia et toute son équipe. Rejoindre votre équipe a été, à chaque fois, un immense bonheur. Merci pour votre accueil et gentillesse, votre soutien et contribution.

Laboratoire de Bioconversion, génie microbiologique et sécurité sanitaire, sous la direction de Professeur Meddah, et toutes ses équipes, enseignants et doctorants.

Les laboratoires ainsi que la station expérimentale de la faculté de sciences de la nature et de la vie, de l'université de Mustapha Stambouli, Mascara.

A toutes les personnes avec qui nous avons partagé nos études et notamment ces années de thèse.

A tous les enseignants de notre cursus.

Dédicaces

À ma famille,

Vous êtes ma force et ma source d'inspiration. Votre présence à mes côtés m'a donné la détermination nécessaire pour surmonter les défis. Merci pour chaque sacrifice, chaque encouragement, et chaque instant partagé.

Avec toute ma gratitude et mon affection.

À mon cher père, pour son soutien indéfectible et ses précieux conseils qui m'ont toujours guidée.

À ma chère mère, pour son amour, son sacrifice, sa force et sa foi, qui m'ont inspirée à poursuivre mes rêves.

À ma chère sœur Yousra, pour sa complicité, son assistance et son encouragement tout au long de ce parcours.

À ma petite sœur adorée Hadjer, pour sa présence qui est un trésor.

À mon cher mari, dont la patience et l'amour m'ont permis de surmonter les défis.

À mes trois petits anges Ouwais, Abdelbassit et Halima, pour leur joie et leur lumière, qui m'ont motivée chaque jour.

Imane

Résumé

Les infections entériques continuent de constituer un problème de santé publique capital. La recherche d'une thérapie naturelle a fait l'objet de nombreuses études scientifiques, et les plantes sont une grande source de composés naturels pouvant avoir des propriétés antimicrobiennes. Dans le même but, la présente recherche est conçue pour identifier la composition chimique et étudier les extraits méthanoliques du cèleri « *Apium graveolens* L.» et du persil « *Petroselinum crispum* (Mill.)» (feuilles et graines) de l'ouest algérien pour leur activité antimicrobienne *in vitro* et *in vivo* sur un modèle d'infection entérique induite par *Escherichia coli* ainsi qu'*in silico* (docking moléculaire) pour modéliser l'interaction entre les composés polyphénoliques et les cibles moléculaires de ce microorganisme.

La composition chimique indique que ces extraits méthanoliques contiennent une variété de composés phytochimiques (acide ascorbique, vanilline, rutine, myricétine, acide hydroxyanisole butylé, quercétine, acide sinapique, épicatechine, nicotinamide, et catéchine). Les résultats de l'étude *in vitro* prouvent que ces extraits exercent une activité antimicrobienne significative envers *Escherichia coli* et qu'à la dose de 50 mg/ kg et 100 mg/ kg, ils ne montrent aucun effet toxique en révélant une réduction significative de la charge bactérienne jusqu'à la stérilité des hémocultures à 100 % pour tous les groupes traités par ces extraits. Ce qui traduit qu'ils sont plus puissants que l'antibiotique standard. Les coupes histologiques présentent une morphologie normale et bien conservée des organes à savoir l'iléon, le foie, le rein et la rate, pour les animaux traités avec les mêmes extraits avec une réduction significative de l'inflammation par rapport au groupe infecté non traité. Les résultats du docking moléculaire montrent que les phytoconstituants des extraits méthanoliques servent comme inhibiteurs potentiels de la dihydroptéroate synthase surtout l'épicatechine qui montre la plus forte affinité de liaison, surpassant même le ligand co-cristallisé et comme agents anti-inflammatoires naturels surtout l'épicatechine qui révèle la plus grande stabilité, en comparaison avec celle de l'anti-inflammatoire non stéroïdien; le diclofénac. Le docking moléculaire renforce l'idée que ces extraits méthanoliques peuvent interagir avec des enzymes clés ou des protéines de membrane, contribuant ainsi à leur effet antimicrobien.

L'ensemble de ces résultats confirment que les extraits méthanoliques d'*Apium graveolens* L. et *Petroselinum crispum* (Mill.) (feuilles et graines) possèdent un potentiel antimicrobien dans le traitement de l'infection entérique induite par *Escherichia coli* plus puissant que celui de l'antibiotique standard.

Mots clés: Infection entérique; *Apium graveolens* L.; *Petroselinum crispum* (Mill.); ouest algérien; antimicrobien; *in vitro*; *in vivo*; docking moléculaire; composition chimique.

Abstract

Enteric infections continue to be a significant public health problem. The search for natural therapies has been the subject of numerous scientific studies, and plants are a major source of natural compounds that may have antimicrobial properties. With this same objective, this research is designed to investigate the antimicrobial activity of methanolic extracts of *Apium graveolens* L. and *Petroselinum crispum* (Mill.) (leaves and seeds) from western Algeria *in vitro* and *in vivo* in a model of enteric infection induced by *Escherichia coli*, as well as *in silico* (molecular docking) to model the interaction between polyphenolic compounds and the molecular targets of this microorganism.

The chemical composition indicates that these methanolic extracts contain a variety of phytochemicals (ascorbic acid, vanillin, rutin, myricetin, butylated hydroxyanisole acid, quercetin, sinapic acid, epicatechin, nicotinamide and catechin). The results of the *in vitro* study demonstrate that they exert significant antimicrobial activity against *Escherichia coli*. These extracts, at the dose of 50 mg/ kg and 100 mg/ kg, show no toxic effects revealing a significant reduction in bacterial load up to 100 % sterility of blood cultures from all groups treated with these extracts. Histological sections show normal and well-preserved morphology of organs namely ileum, liver, kidney and spleen, for animals treated with the same extracts with a significant reduction in inflammation compared to the untreated infected group. Molecular docking results show that the phytoconstituents of methanolic extracts serve as potential inhibitors of dihydropteroate synthase especially epicatechin which shows the highest binding affinity, even surpassing the co-crystallized ligand and as natural anti-inflammatory agents especially epicatechin which reveals the greatest stability, comparable to that of the non-steroidal anti-inflammatory drug; diclofenac. Molecular docking reinforces the idea that these methanolic extracts may interact with key enzymes or membrane proteins, thus contributing to their antimicrobial effect.

All these results confirm that methanolic extracts of *Apium graveolens* L. and *Petroselinum crispum* (Mill.) (leaves and seeds) possess more potent antimicrobial activity in the treatment of enteric infection induced by *Escherichia coli* than standard antibiotics.

Keywords: Enteric infection; *Apium graveolens* L.; *Petroselinum crispum* (Mill.); Western Algeria; antimicrobial; *in vitro*; *in vivo*; molecular docking; chemical composition

ملخص

تظلّ العدوى المعويّة تشكّل مشكلة صحيّة عامّة كبيرة. لقد كان البحث عن العلاج الطّبيعي موضوعاً للعديد من الدّراسات العلميّة، وتعتبر النّباتات مصدراً رائعاً للمركّبات الطّبيعية التي قد يكون لها خصائص مضادّة للميكروبات. ولتحقيق نفس الغرض، تم تصميم البحث الحالي لدراسة المستخلصات الميثانولية لأوراق وبذور الكرفس (*Apium graveolens*) و البقدونس (*Petroselinum crispum*) من غرب الجزائر لنشاطها المضادّ للميكروبات في المختبر وفي الجسم الحي على نموذج العدوى المعويّة الّتي تسببها بكتيريا (*Escherichia coli*) وكذلك بالحاسوب الآلي (الالتحام الجزيئي) لنمذجة التّفاعل بين المركّبات المتعددة الفينول والأهداف الجزيئية لهذه البكتيريا.

يشير التّركيب الكيميائي إلى أنّ المستخلصات الميثانولية لأوراق وبذور كلا النّباتين تحتوي على مجموعة متنوّعة من الموادّ الكيميائيّة النّباتيّة. وثبتت نتائج الدّراسة المختبريّة أن هذه المستخلصات الميثانولية تمارس نشاطاً مضاداً للميكروبات بشكل كبير ضد (*Escherichia coli*). لا تظهر المستخلصات الميثانولية، بجرعات 50 ملغ/ كغ و 100 ملغ/ كغ، أي تأثيرات سامّة، ممّا يكشف عن انخفاض كبير في الحمل البكتيري يصل إلى 100٪ من عقم مزارع الدم في جميع المجموعات المعالجة بهذه المستخلصات. تظهر المقاطع النّسجية مورفولوجيا طبيعيّة ومحفوطة جيّداً للأعضاء، وهي الأمعاء الدقيقة والكبد والكلّى والطّحال، للحيوانات المعالجة بنفس المستخلصات مع انخفاض كبير في الالتهاب مقارنة بالمجموعة المصابة غير المعالجة. تظهر نتائج الالتحام الجزيئي أن المكوّنات النّباتيّة للمستخلصات الميثانولية تعمل كمثبطات محتملة لـ ديهيدروبتيروات سينثاز وخاصّة الإبيكاتشين الذي يظهر أعلى تقارب للارتباط، حتّى أنّه يتفوّق على الرّابطة المتبلورة بشكل مشترك وكعوامل مضادّة للالتهابات الطّبيعية وخاصّة الإبيكاتشين الذي يظهر أعلى مستوى من الاستقرار، مماثل لذلك الموجود في الأدوية المضادّة للالتهابات غير الستيرويدية؛ ديكلوفيناك. يعزّز الالتحام الجزيئي فكرة أنّ هذه المستخلصات الميثانولية قد تتفاعل مع الإنزيمات الرّئيسية أو بروتينات الغشاء، وبالتالي تساهم في تأثيرها المضادّ للميكروبات.

وتؤكّد كل هذه التّنتائج أنّ المستخلصات الميثانولية من الكرفس و البقدونس (الأوراق والبذور) لها إمكانيات مضادّة للميكروبات أكثر فعاليّة في علاج العدوى المعويّة النّاجمة عن (*Escherichia coli*) من المضادّ الحيوي القياسي.

الكلمات المفتاحيّة: عدوى معويّة؛ الكرفس ؛ البقدونس؛ غرب الجزائر؛ مضادّ للميكروبات؛ في المختبر؛ في الجسم الحي؛ الالتحام الجزيئي؛ التّركيب الكيميائي.

Table des matières

Résumé	
Abstract	
ملخص	
Table des matières	I
Liste des tableaux	VI
Liste des figures	VIII
Liste des abréviations	XI
Introduction générale	1
Revue bibliographique	

Partie 1: Infections entériques microbiennes et résistance microbienne

Chapitre 1: Infections entériques microbiennes

1. Introduction.....	3
2. Epidémiologie.....	3
3. Facteurs de risque.....	3
4. Susceptibilité de l'hôte.....	3
5. Transmission.....	5
6. Manifestations cliniques.....	5
7. Etiologie et physiopathologie.....	6
8. Translocation bactérienne.....	11
8.1. Mécanisme.....	11
8.2. Translocation bactérienne entre santé et pathologie.....	12
8.3. Facteurs impliqués dans la translocation bactérienne.....	12
8.4. Prévention.....	18
9. Traitement.....	18
9.1. Réhydratation.....	18
9.2. Anti-diarrhéiques.....	19
9.3. Probiotiques.....	20
9.4. Antimicrobiens.....	20
9.5. Transplantation fécale.....	22
10. Mécanisme d'action des antimicrobiens.....	22
10.1. Les antibiotiques.....	22

Chapitre 2: Antimicrobiens et résistance microbienne

1. Introduction.....	28
2. Résistance aux antimicrobiens chez les pathogènes entériques.....	29
2.1. La résistance bactérienne à l'antibiothérapie.....	31
2.2. Causes.....	34

2.3. Mécanismes d'action.....	34
2.4. Conséquences.....	41

Partie 2:Plantes médicinales et infections entériques microbiennes

Chapitre 1: Plantes médicinales et infections entériques microbiennes

1. Introduction.....	44
2. Principales formes d'utilisation des plantes médicinales.....	45
2.1. En vrac.....	45
2.2. Formes galéniques.....	46
3. Métabolites secondaires.....	49
3.1. Métabolites secondaires à effet antimicrobien.....	51
3.2. Mécanismes d'action.....	52
4. Antimicrobiens naturels et le système immunitaire humain.....	62
5. Plantes médicinales et résistance aux antimicrobiens.....	64
5.1. Mécanisme d'action.....	64
6. Applications des métabolites secondaires dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens.....	68

Chapitre 2: Monographies des plantes étudiées

1. <i>Apium graveolens</i> L.	
1.1. Introduction.....	74
1.2. Etude botanique de la plante.....	75
1.2.1. Systématique de la plante.....	75
1.2.2. Description botanique de la plante.....	76
1.2.3. Variétés de la plante.....	77
1.2.4. Dénomination vernaculaire de la plante.....	77
1.2.5. Répartition géographique.....	79
1.3. Composition chimique.....	80
1.4. Utilisation thérapeutique de la plante.....	81
1. 4. 1. Utilisation médicale empirique.....	81

1.4.2. Utilisation médicale scientifique.....	81
1.5. Propriétés pharmacologiques.....	81
2. <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.)	86
2.1. Introduction.....	86
2.2. Présentation botanique de la plante.....	87
2.2.1. Taxonomie de la plante.....	87
2.2.2 Description botanique de la plante.....	88
2.2.3. Variétés de la plante.....	89
2.2.4. Nomenclature vernaculaire de la plante.....	89
2.2.5. Distribution géographique.....	90
2.3. Composition chimique.....	92
2.4. Vertus thérapeutiques de la plante.....	92
2.4.1. En médecine traditionnelle.....	92
2.4.2. En médecine moderne.....	93
2.5. Effets biologiques.....	94

Partie expérimentale

Chapitre 1: Matériels et méthodes

1. Etude phytochimique des extraits.....	102
1.1. Matériel biologique.....	102
1.1.1. <i>Apium graveolens</i> L.....	102
1.1.2. <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	104
1.2. Préparation des extraits.....	105
1.3. Screening phytochimique	106
1.4. Analyse chromatographique de contenu polyphénolique par chromatographie liquide à haute performance à détecteur à barrettes de diodes.....	107
2. Etude expérimentale.....	109
2.1. Activité antimicrobienne <i>in vitro</i>	109
2.1.1. Souche bactérienne.....	109
2.1.2. Protocole expérimental.....	109

2.1.2.1. Technique de diffusion sur milieu solide.....	109
2.1.2.2. Technique de microdilution.....	110
2.2. Test de toxicité.....	111
2.3. Activité antimicrobienne <i>in vivo</i>	112
2.3.1. Matériel biologique.....	112
2.3.1.1. Animaux expérimentaux.....	112
2.3.1.2. Souche bactérienne.....	113
2.3.2. Protocole expérimental.....	113
2.3.2.1. Induction de l'infection entérique	113
2.3.2.2. Confirmation de l'infection.....	114
2.3.2.3. Traitement des rats.....	114
2.3.2.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne <i>in vivo</i>	118
2.3.2.4.1. Examen clinique.....	118
2.3.2.4.2. Examen sanguin.....	118
2.3.2.4.3. Examen microbiologique.....	118
2.4. Etude histologique.....	119
2.4.1. Protocole expérimental.....	119
2.4.1.1. Echantillons.....	119
2.4.1.2. Méthodes.....	119
3. Etude <i>in silico</i>	123
3.1. Activité antimicrobienne et anti-inflammatoire <i>in silico</i> (le docking moléculaire)	123
3.1.1. Protocole expérimental.....	125
4. Etude statistique.....	125

Chapitre 2: Résultats

1. Extraction.....	127
2. Screening phytochimique.....	128

3. Analyse par chromatographie à haute performance à détecteur à barrettes de diodes.....	129
4. Evaluation de l'activité antimicrobienne <i>in vitro</i>	135
5. Test de toxicité.....	141
6. Activité antimicrobienne <i>in vivo</i>	143
6.1. Signes cliniques.....	143
6.1.1. Evolution pondérale.....	144
6.1.2. Température rectale.....	146
7. Résultats des hémocultures.....	149
8. Détection de la translocation bactérienne.....	151
9. Etude histologique.....	151
9.1. Etude histologique du tissu iléal	151
9.2. Etude histologique du tissu hépatique.....	155
9.3. Etude histologique du tissu rénal	158
9.4. Etude histologique du tissu splénique	161
10. Evaluation de l'activité antimicrobienne et l'activité anti-inflammatoire <i>in silico</i> (le docking moléculaire)	164
10. 1. Contre l'enzyme dihydroptéroate synthase	164
10. 2. Contre la cyclooxygénase-2	169
Discussion	173
Conclusion et perspectives	183
Références bibliographiques	
Annexes	
Publications scientifiques	

Liste des tableaux

Tableau 1: Exemples de gènes impliqués dans la susceptibilité aux infections entériques (William <i>et al.</i> , 2008).....	4
Tableau 2: Principaux agents étiologiques des infections entériques: Virus-Bactéries-Parasites-Champignons.....	11
Tableau 3: Mécanismes d'action de résistance chez les bactéries pathogènes entériques (Wallace <i>et al.</i> , 2020).....	37
Tableau 4: Quelques métabolites secondaires à propriété antimicrobienne et leurs mécanisme d'action (Vaou <i>et al.</i> , 2021).....	60
Tableau 5: Plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des infections microbiennes (Mickymaray, 2019).....	63
Tableau 6: Plantes médicinales à effet antimicrobien contre les bactéries multi-résistantes (Jubair <i>et al.</i> , 2021).....	72
Tableau 7: Systématique d' <i>Apium graveolens</i> L. (Gupta <i>et al.</i> , 2019).....	75
Tableau 8: Quelques dénominations de cèleri dans quelques langues/dialectes (AL Asmari <i>et al.</i> , 2017; Naushad <i>et al.</i> , 2020).....	78
Tableau 9: Composition chimique d' <i>Apium graveolens</i> L. (Salehi <i>et al.</i> , 2019; Khairullah <i>et al.</i> , 2021).....	80
Tableau 10: Taxonomie de <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) (Cronquist, 1981).....	87
Tableau 11: Nomenclature vernaculaire de persil.....	90
Tableau 12: Composition chimique de <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	92
Tableau 13: Données géographiques de la zone de récolte.....	102
Tableau 14: Données géographiques de la zone de récolte.....	104
Tableau 15: Rendements des extraits méthanoliques de plantes étudiées.....	127
Tableau 16: Screening phytochimique des extraits méthanoliques de plantes étudiées...	128
Tableau 17: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de feuilles d' <i>Apium graveolens</i> L.....	129
Tableau 18: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de graines d' <i>Apium graveolens</i> L.....	130
Tableau 19: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de feuilles de	

<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	131
Tableau 20: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de graines de <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	132
Tableau 21: Diamètres des zones d'inhibition de la croissance microbienne (mm) obtenus par de différentes concentrations des extraits méthanoliques.....	136
Tableau 22: Concentrations minimale inhibitrice et bactéricide de différents extraits méthanoliques vis à vis de la bactérie testée.....	137
Tableau 23: Test de toxicité des extraits méthanoliques de plantes étudiées.....	142
Tableau 24: Signes cliniques enregistrés durant l'expérimentation.....	143
Tableau 25: Résultats des hémocultures pour tous les groupes expérimentaux.....	150
Tableau 26: Détection de la translocation dans quelques organes.....	151
Tableau 27: Classement des molécules après étude de docking moléculaire.....	166

Liste des figures

Figure 1: Schéma simplifié expliquant le système immunitaire digestif (Olfa Bouraoui, « Tube digestif (sliders 1)» sur slideshare.net, 23 juillet 2014 (consulté le 14.02.2023)	14
Figure 2: Différents modes d'action des antibiotiques ciblant la cellule bactérienne (https://www.lemanip.com/2022/01/les-antibiotiques.html , consulté le 10.12.2025 à 22h 35min)	23
Figure 3: Différentes classes d'antibiotiques et leurs sites d'action (Debellemannière et Saleh, 2015).....	24
Figure 4: Mécanismes d'action des antifongiques contre les cellules fongiques (Huet et Dupond, 2018)	25
Figure 5: Modes d'action des antiviraux vis-à-vis des virus (Loens <i>et al</i> , 2018)	26
Figure 6: Principaux mécanismes de la résistance aux antibiotiques (Bouyahya <i>et al</i> , 2017)...	34
Figure 7: Mécanismes de résistance fongique aux azolés (Gernaud et Cornet 2020)	38
Figure 8: Mécanismes de résistance fongique aux échinocandines (Gernaud et Cornet 2020)	38
Figure 9: Méthodologie de l'étude des substances bioactives (métabolites secondaires) (Mera <i>et al.</i> , 2019)	44
Figure 10: Grandes classes des métabolites secondaires (Twaij <i>et al</i> , 2022)	46
Figure 11: Différents modes d'action des métabolites secondaires antimicrobiens (Mickymaray, 2019)	48
Figure 12: Rôle de quelques composés bioactifs (métabolites secondaires) dans la résistance.....	62
Figure 13: La plante <i>Apium graveolens</i> L.....	70
Figure 14: Répartition géographique du cèleri-rave dans le monde (https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/83195 , le 27.02.2023 à 15 ^h : 22 ^m)	73
Figure 15: La plante <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	82
Figure 16: Répartition géographique du persil dans le monde.....	85
Figure 17: Carte géographique de la ville de Tighennif.....	97
Figure 18: La plante étudiée <i>Apium graveolens</i> L.....	97

Figure 19: Carte géographique de la ville de Kheireddine.....	98
Figure 20: La plante étudiée <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	99
Figure 21: Schéma récapitulatif de l'étude phytochimique.....	102
Figure 22: Injection intra-péritonéale de la suspension bactérienne.....	108
Figure 23: Diagramme de la répartition des groupes expérimentaux -étude <i>in vivo</i> -.....	110
Figure 24: Diagramme de l'activité antimicrobienne -étude <i>in vivo</i> -.....	111
Figure 25: Schéma récapitulatif de l'activité antimicrobienne -étude <i>in vivo</i> -.....	116
Figure 26: Protocole général du docking moléculaire (Dekir, 2023)	118
Figure 27: Schéma représentatif de la présente recherche.....	120
Figure 28: Extraits méthanolique de différentes parties de plantes étudiées.....	127
Figure 29: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de feuilles d' <i>Apium graveolens</i> L.....	130
Figure 30: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de graines d' <i>Apium graveolens</i> L.....	131
Figure 31: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de feuilles de <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	132
Figure 32: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de graines de <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.).....	133
Figure 33: Les structures chimiques de quelques phytocomposants des extraits méthanoliques.....	134
Figure 34: Activité antimicrobienne des extraits méthanoliques contre la bactérie testée (Concentration-zone d'inhibition)	136
Figure 35: Activité antimicrobienne des extraits méthanoliques vis-à-vis de la bactérie testée (Zone d'inhibition-concentration minimale inhibitrice).....	138
Figure 36: Activité antimicrobienne des extraits méthanoliques d' <i>Apium graveolens</i> L. et de <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) vis-à-vis de la bactérie testée (Zone d'inhibition-concentration minimale inhibitrice).....	139
Figure 37: Détermination de la concentration minimale inhibitrice des extraits méthanoliques d' <i>Apium graveolens</i> L. et de <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) vis-à-vis de la bactérie testée.....	140
Figure 38: Effet d'interaction sexe × temps sur le poids corporel.....	144
Figure 39: Effet d'interaction groupe × sexe × temps sur le poids corporel.....	145

Figure 40: Effet d'interaction sexe × temps sur la température.....	147
Figure 41: Effet d'interaction sexe × groupe sur la température.....	148
Figure 42: Coupes histologiques du tissu iléal.....	153
Figure 43: Coupes histologiques du tissu hépatique.....	156
Figure 44: Coupe histologique du tissu rénal.....	159
Figure 45: Coupes histologique du tissu splénique.....	162
Figure 46: Superposition de la position re-docking du ligand co-cristallisé avec sa conformation cristallographique dans le site actif de la DHPS.....	165
Figure 47: Position de liaison de l'épicatéchine dans le site actif de la DHPS: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan.....	167
Figure 48: Position de liaison du nicotinamide dans le site actif de la DHPS: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan.....	167
Figure 49: Position de liaison de la vanilline dans le site actif de la DHPS: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan.....	168
Figure 50: Position de liaison de la quercétine dans le site actif de la DHPS: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan.....	168
Figure 51: Position de liaison de la vanilline dans le site actif de la DHPS: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan.....	169
Figure 52: Superposition de la position de re-docking du ligand co-cristallisé (diclofénac) avec sa conformation cristallographique dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR.....	170
Figure 53: Position de liaison de l'épicatéchine dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes.....	170
Figure 54: Position de liaison de la myricétine dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes.....	171
Figure 55: Position de liaison de la quercétine dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes.....	171
Figure 56: Position de liaison de l'acide hydroxyanisole butylé dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes.....	172
Figure 57: Position de liaison de l'acide sinapique dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes.....	172

Liste des abréviations

- **ACP:** protéine porteuse d'acyle
- **ADN:** acides désoxyribonucléiques
- **ALT:** alanine aminotransférase
- **Arg255:** arginine
- **ARN:** acides ribonucléiques
- **ARNr:** acides ribonucléiques ribosomiques
- **ARNt:** acides ribonucléiques de transfert
- **Asn115:** asparagine 115
- **Asp185:** acide aspartique 185
- **Asp96:** acide aspartique 96
- **AST:** aspartate aminotransférase
- **ATP:** adénosine triphosphate
- **BMR:** bactéries multi-résistantes
- **Ca²⁺:** ion calcium
- **CaCl₂:** chlorure de calcium
- **CCl₄:** tétrachlorométhane
- **CCR5:** récepteur à C-Cchimiokine de type 5
- **CD4:** cluster de différenciation
- **COVID-19:** maladie à coronavirus 2019
- **CXCR4:** récepteur de la chimiokine SDF-1 (stromal cell-derived factor 1)
- **EGCG:** épigallocatechine gallate
- **ERG11(CYP51F1):** lanostérol14- α déméthylase
- **ERG3:** stérol C-5désaturase
- **F1F0:** une partie catalytique (F1) et un canal à protons (F0)
- **Fe²⁺:** ion ferreux
- **FKS:** sous unité catalytique de la glucane synthase
- **G-CSF:** facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
- **GP120:** glycoprotéine exprimée par le VIH
- **IgA:** immunoglobulines A
- **INTI:** Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
- **KCl:** chlorure de potassium
- **L-NAME:** ester méthylique de L- NG-nitroarginine
- **Lys221:** lysine221
- **MDA:** malondialdéhyde
- **Na⁺/K⁺-ATPase:** pompe sodium- potassium
- **NH₄Cl:** chlorure d'ammonium
- **NO-Cgmp:** oxyde nitrique/guanosine monophosphate cyclique
- **pABA:** acide para-aminobenzoïque
- **PBP:** protéines de liaison à la pénicilline
- **Phe190:** phénylalanine
- **QS:** détection de quorum
- **RCSB:** collaboratoire de recherche en bioinformatique structurale
- **rmGM-CSF:** facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
- **RNS:** espèces réactives de l'azote
- **Ser222:** sérine222
- **TNF- α :** facteur de nécrose tumorale alpha
- **UV:** ultra-violet
- **VIH:** virus de l'immunodéficience humaine

Introduction générale

Les infections entériques représentent un problème majeur de la santé publique. Elles sont fréquentes et peuvent entraîner des complications graves, en particulier chez les populations vulnérables telles que les enfants et les personnes âgées (Al-Mashahedah et Dhahi, 2024).

Malgré son efficacité, le recours inapproprié à l'antibiothérapie peut conduire à l'antibiorésistance (Arulappen *et al.*, 2025), un défi global qui exige une intervention coordonnée à tous les niveaux, de la santé publique à la recherche. Par conséquent, une multitude de recherches sur les substances naturelles d'origine végétale sont menées dans le but de découvrir un remède naturel de l'infection capable de combattre l'antibiorésistance (Abdallah *et al.*, 2023).

La phytothérapie peut offrir des alternatives viables aux traitements conventionnels. Cette pratique suscite effectivement un regain d'intérêt, en particulier dans le contexte de son intégration dans le traitement des infections (Ansari *et al.*, 2025).

En Algérie, l'utilisation de plantes est un reflet de la culture locale, mêlant savoirs ancestraux. Elle continue de jouer un rôle important dans la santé et le bien-être de nombreux Algériens. Bien que cette pratique soit largement accessible, mais elle n'est pas soumise aux mêmes normes rigoureuses que les médicaments. De nombreuses études modernes explorent les propriétés de plantes en éveillant un intérêt croissant pour la recherche et la documentation de cette pratique traditionnelle à fin d'établir un cadre scientifique étroit pour l'utilisation de plantes médicinales, garantissant ainsi leur sécurité et vertu (Dahmane *et al.*, 2023).

Dans ce contexte, notre travail s'applique à vérifier la toxicité ainsi qu'à évaluer l'activité antimicrobienne par des approches expérimentales *in vitro* et *in vivo* et *in silico* (le docking moléculaire) des extraits méthanoliques de plantes médicinales issues de la région ouest algérien; *Apium graveolens* L. et *Petroselinum crispum* (Mill.) (Feuilles et graines).

Notre travail se répartit en deux volets: le premier comprend une recherche bibliographique sur les infections entériques, l'antibiorésistance et le rôle de la phytothérapie dans la prise en charge des infections entériques d'une part et les plantes *Apium*, notamment *Apium graveolens* L. et *Petroselinum crispum* (Mill.), qui ont fait l'objet de nos analyses d'autre part.

Le deuxième volet aborde toutes les méthodes utilisées pour évaluer les effets de ces deux plantes médicinales. Les résultats tirés de ces investigations sont analysés et discutés en profondeur avant d'arriver aux conclusions et aux perspectives pour cerner la portée, l'impact et les limites de ce travail afin de guider les recherches ultérieures.

Revue bibliographique

Partie 1

Infections entériques microbiennes et résistance microbienne

Chapitre 1

Infections entériques microbiennes

1. Introduction

L'infection entérique est une pathologie induite par une variété considérable d'agents infectieux, notamment les virus, les bactéries, les protozoaires ou les parasites. Parmi ceux-ci se trouvent le norovirus, *Shigella spp*, *Vibrio cholerae*, *Listeria*, *Escherichia coli* producteurs de shigatoxines (STEC), *Clostridium difficile*, *Salmonella typhimurium* et *Giardia lamblia* (Yan *et al.*, 2021). L'introduction d'agents infectieux et la perturbation du microbiote normal entraînent des infections entériques (Lim *et al.*, 2019; Saberpour *et al.*, 2020).

Ces infections se caractérisent essentiellement par des syndromes cliniques assez spécifiques, tels que les vomissements, la diarrhée aqueuse aiguë, la diarrhée aqueuse en grande quantité, la diarrhée invasive ou hémorragique (dysenterie), ainsi que la diarrhée persistante et la fièvre entérique. Les bactéries entéropathogènes, notamment *Escherichia coli*, jouent un rôle crucial en raison de leur prévalence et de la sévérité des maladies qu'elles entraînent (Bennett *et al.*, 2019).

Escherichia coli (*E. coli*) est un bacille Gram-négatif réputé pour faire partie de la flore intestinale normale, mais qui peut aussi être responsable de pathologies intestinales et extra-intestinales chez l'être humain (Mueller et Tainter, 2023).

2. Épidémiologie

Les infections intestinales représentent la principale source de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale. Les maladies entériques constituent la seconde cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans, avec approximativement 2,5 milliards de cas mondialement et 1,5 million de décès annuels. Les foyers de ces infections se trouvent à divers endroits sur la planète. La prévalence de multiples agents pathogènes fluctue en fonction de l'âge, de l'exposition et du milieu environnant (Guindo *et al.*, 2022).

3. Facteurs de risques

Les facteurs de risque liés à une infection entérique incluent la première enfance, les enfants qui ne sont pas allaités, l'immunodéficience, la malnutrition, le séjour dans une région endémique, l'exposition à des conditions d'hygiène insuffisantes, la consommation d'aliments ou d'eau contaminés ainsi que l'inscription dans une crèche. Les enfants en bas âge, ainsi que les individus souffrant de maladies chroniques et ceux dont le système immunitaire est affaibli, sont particulièrement vulnérables à la diarrhée persistante (Burd et Hinrichs, 2016).

4. Susceptibilité de l'hôte

Le risque d'infection par divers microbes varie d'une personne à l'autre, et en cas d'infection, les conséquences possibles vont de simples signes de colonisation asymptomatiques jusqu'à la mort (Burgner *et al.*, 2006; Hill, 2006). Plusieurs éléments influencent la susceptibilité à l'infection par les agents pathogènes intestinaux, comme la génétique et la capacité de générer une forte réaction immunitaire dans l'intestin (Petri *et al.*, 2008) (Tableau 1).

Tableau 1: Exemples de gènes impliqués dans la susceptibilité aux infections entériques
(Petri *et al.*, 2008)

Infection	Gène associé à la susceptibilité
Parasites	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Chromosome 13p at 113 cM, chromosome 11 at 43 cM, et chromosome 8 à 132 cM, <i>STAT6</i> , et <i>ADRB2</i>
<i>Cryptosporidium parvum/hominis</i>	DQB1*0301 allèle, DQB1*0301/DRB1*1101 haplotype, and HLA class IB*15
<i>Entamoeba histolytica</i>	Colitis associée avec DQB1*0601/DRB1*1501 haplotype, abcès du foie associés à HLA-DR3
Bactérie	
<i>Clostridium difficile</i>	<i>IL-8</i>
EAEC	<i>IL-8</i>
<i>Salmonella</i> spp.	<i>IL-12B</i> , <i>IL-12RB1</i> , et <i>IFNGR1</i> , <i>CARD8</i> , et HLA-DRB1*0301/6/8 allèles, <i>IL-8</i> , HLA-DQB1*0201-3 allèle, et <i>TNFA</i>
<i>Vibrio cholerae</i> O1	groupe sanguin O
Virus	
Norovirus	<i>FUT2</i>

ADRB2: récepteur $\beta 2$ adrénergique; FUT2: fucosyltransférase; IRGM: GTPase liée à l'immunité; LTF: lactoferrine; MST1: macrophage stimulating 1; PTPN2: protéine tyrosine phosphatase non réceptrice de type 2; EAEC: *Escherichia coli* entéro-agrégatif

5. Transmission

Il s'agit d'une méthode utilisée par l'agent infectieux, en partant de sa source pour parvenir à l'hôte réceptif, le moyen le plus courant étant la consommation de pathogènes. On différencie la transmission par contact (directement ou via un objet), par gouttelettes (de grandes particules respirables qui peuvent se propager jusqu'à deux mètres), par voie aérienne (de minuscules particules pouvant parcourir de longues distances), ainsi que la transmission oro-fécale via un vecteur commun contaminé, comme l'eau ou la nourriture. Il peut également y avoir un vecteur en jeu, tel qu'un insecte. Effectivement, la méthode de transmission diffère en fonction du genre de microorganismes. En outre, il est possible que certains agents pathogènes soient transmis par plusieurs voies (INSPQ, 2018).

6. Manifestations cliniques

L'infection entérique est une affection caractérisée par des selles plus liquides, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Elle peut également s'accompagner de sang ou de mucus dans les selles, de déshydratation, de fièvre et de céphalées. Le caractère et la gravité des symptômes des entérites varient selon l'agent pathogène.

a. Entérites virales

L'origine virale est la plus courante pour la plupart des cas d'entérites, et les rotavirus sont à l'origine de plus de la moitié de ces cas, particulièrement chez les bébés. Les norovirus peuvent affecter les individus de tous âges et sont généralement associés à une contamination alimentaire (eau, légumes crus, fruits de mer), ce qui peut entraîner des épidémies dans les établissements collectifs tels que les écoles, les casernes et les hôtels. Tout d'abord, ils représentent les agents primordiaux face aux adénovirus 40 et 41, aux astrovirus ainsi qu'aux coronavirus. Le diagnostic pour les entérites communautaires hivernales n'est pas nécessaire, sauf dans le cas des formes graves chez les bébés hospitalisés (principalement causées par le rotavirus), celles touchant les personnes immunodéprimées, les cas groupés et les infections nosocomiales (Mariani-Kurkdjian et Bonacorsi, 2016).

Dans le cadre des infections virales, la diarrhée aqueuse est le signe le plus courant et les excréments comprennent rarement de mucus ou de sang. Une des particularités de l'entérite à adénovirus est la persistance de la diarrhée qui dure entre 1 et 2 semaines. Les bébés et les enfants affectés peuvent montrer des vomissements légers qui démarrent

généralement un à deux jours après l'apparition de la diarrhée. Près de la moitié des patients présentent une légère fièvre et peuvent manifester des signes de détresse respiratoire. Les symptômes tendent à être légers, cependant, leur durée peut dépasser celle des autres entérites d'origine virale. De plus, les astrovirus provoquent un syndrome qui ressemble à une infection de gravité modérée due au rotavirus (Gotfried, 2021).

b. Entérites bactériennes

Des bactéries responsables des infections invasives comme *Shigella* et *Salmonella* ont plus de chances de provoquer de la fièvre, une grande fatigue et une diarrhée sanglante. Centaines variétés d'*E. coli* causant une gamme de maladies qui vont de la gastro-entérite bénigne auto-résolutive à l'insuffisance rénale et au choc septique (Mueller et Tainter, 2023). L'infection par *E. coli* O157:H7 se manifeste souvent initialement par des douleurs abdominales intenses et une diarrhée aqueuse durant 1 à 2 jours, avant de céder la place à une diarrhée sanglante, tandis que la fièvre reste généralement absente ou modérée. À l'inverse de l'infection à *Clostridium difficile*, qui entraîne des douleurs abdominales et des diarrhées muqueuses légères ou des rectocolites hémorragiques graves pouvant aller jusqu'à provoquer un choc. Les bactéries qui produisent une entérotoxine telles que *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et *Clostridium perfringens* sont responsables de diarrhées aqueuses, tandis que la bactérie *Staphylococcus aureus* et certaines variétés de *Bacillus cereus* sont surtout à l'origine de vomissements (Gotfried, 2021).

6.3. Entérite parasitaires

Les infections parasitaires entraînent souvent des diarrhées subaiguës ou chroniques, majoritairement non sanglantes; à l'exception notable d'*Entamoeba histolytica* qui induit une dysenterie amibienne. En outre, il est fréquent de ressentir de la fatigue et un amaigrissement en cas de diarrhée persistante (Gotfried, 2021).

7. Etiologie et physiopathologie

Les infections entériques sont provoquées par plusieurs agents pathogènes soient les virus, les bactéries ou les parasites entériques. Leur physiopathologie différencie selon leur étiologie. Les micro-organismes sont pathogènes du fait de leur pouvoir d'adhésion, par la sécrétion d'enzymes cytotoxiques et cytolytiques et par leurs toxines.

7.1. Infections entériques virales

Les entérites ont pour origine la majorité du temps des virus, principalement des astrovirus ou adénovirus entériques. Ces infections peuvent être asymptomatiques ou se présenter sous forme de maladies allant de bénignes à mortelles. Tous les âges peuvent être affectés par les astrovirus, bien qu'ils se manifestent généralement chez les bébés et les enfants en bas âge. Dans les zones à climat tempéré, l'infection est plus courante durant l'hiver tandis que dans les régions tropicales, elle est davantage répandue pendant l'été. L'infection se contracte par voie oro-fécale et la période d'incubation s'étend sur une durée de 3 à 4 jours (Gotfried, 2021).

Les adénovirus représentent la quatrième cause, en termes de fréquence, des entérites virales chez les enfants. Ces infections ont lieu tout au long de l'année, avec une hausse modeste en été, et ce sont principalement les enfants de moins de 2 ans qui sont affectés. L'infection se propage par voie oro-fécale, ainsi qu'à travers les gouttelettes respiratoires, et la période d'incubation varie de 3 à 10 jours (Gotfried, 2021).

Des virus infectent les entérocytes situés dans les villosités de l'intestin grêle. Cela entraîne une diffusion de liquides et d'électrolytes dans la cavité intestinale. Parfois, les glucides non assimilés en raison d'une malabsorption au sein de l'intestin touché aggravent par la suite les symptômes en déclenchant une diarrhée osmotique hydrique, ainsi que des diarrhées inflammatoires (dysenterie). La détection de globules blancs, de globules rouges ou de sang visible dans les selles est néanmoins rare. Chez les individus ayant un système immunitaire affaibli, d'autres virus tels que le cytomégalovirus et l'entérovirus peuvent provoquer des entérites (Gotfried, 2021).

7.2. Infections entériques bactériennes

Les bactéries *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* (en particulier le sérotype O157:H7), *Salmonella*, *Shigella*, et *Staphylocoques* causant de l'intoxication staphylococcique alimentaire sont le plus souvent impliquées entraînant des entérites par plusieurs mécanismes (Johnson *et al.*, 2021).

7.2.1. Les entérotoxines

Elles sont produites par certaines espèces (*Vibrio cholerae*, les souches entérotoxinogènes d'*E. coli*) qui adhèrent à la muqueuse intestinale sans l'envahir. Ces toxines altèrent l'absorption intestinale et provoquent, en stimulant l'adénylate cyclase, une sécrétion d'électrolytes et d'eau responsable d'une diarrhée hydrique de même pour *Clostridium difficile* qui produit une toxine similaire (Johnson *et al.*, 2021).

7.2.2. Les exotoxines

Ces toxines sont ingérées dans des aliments contaminés et produites par certaines bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*). L'exotoxine peut entraîner une entérite sans infection bactérienne active concomitante. Ces toxines induisent généralement des nausées brutales, des vomissements et une diarrhée dans les 12 heures qui suivent l'ingestion de la nourriture contaminée. Les symptômes s'atténuent dans les 36 heures qui suivent (Johnson *et al.*, 2021).

7.2.3. L'invasion muqueuse

Elle coexiste avec diverses bactéries (telles que *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* et certains sous-types d'*E. coli*) qui colonisent la muqueuse de l'intestin grêle ou du côlon, provoquant des ulcérations, des saignements, une libération de fluides riches en protéines et une sécrétion d'eau et d'électrolytes. Le mécanisme invasif et ses répercussions peuvent se produire indépendamment de la production d'une entérotoxine par le micro-organisme. La diarrhée qui en découle révèle des indices de cette incursion et de cette inflammation, avec la présence de leucocytes et des hématies observables au microscope, et parfois même du sang visible à l'œil nu (Johnson *et al.*, 2021).

La *Salmonella* et le *Campylobacter* sont les microorganismes régulièrement responsables des diarrhées. On contracte généralement ces deux infections suite à la consommation de volailles mal cuites et de lait non pasteurisé. Il arrive que la bactérie nuisible *Campylobacter* soit transmise par des chiens ou des chats atteints de diarrhée. Toutefois, la consommation d'œufs insuffisamment cuits et le contact avec des reptiles, oiseaux ou amphibiens peuvent transmettre la *Salmonella*. Les *Shigella spp* sont également des agents courants de la diarrhée bactérienne et leur transmission se fait généralement de l'Homme à l'Homme, même s'il existe des épidémies liées à la nourriture. La *Shigella*

dysenteriae de type 1 génère une shigatoxine susceptible de provoquer un syndrome hémolytique et urémique (Johnson *et al.*, 2021).

L'infection entérique à *E. coli* peut être causée par plusieurs sous-types de bactéries dont l'épidémiologie et les manifestations cliniques se varient. Auparavant, l'infection par *Clostridium difficile* était presque exclusivement observée chez les patients hospitalisés qui suivaient un traitement antibiotique. D'autres bactéries, comme *Yersinia enterocolitica*, sont également susceptibles de causer des entérites. Cette dernière peut entraîner des entérites ou un syndrome pseudo-appendiculaire, car les patients peuvent ressentir des douleurs dans la région de la fosse iliaque droite. Elle se propage par le biais du lait non pasteurisé ou de l'eau polluée. Diverses espèces de *Vibrio*, notamment *V. parahaemolyticus*, peuvent causer des diarrhées suite à la consommation de fruits ou de produits marins mal cuits. Le pathogène *V. cholerae* peut occasionner une diarrhée sévère entraînant la déshydratation dans les zones où l'accès à l'eau potable et le traitement des déchets humains sont insuffisants, ce qui constitue un enjeu particulièrement alarmant (Johnson *et al.*, 2021).

La bactérie *Listeria* peut exceptionnellement entraîner une entérite d'origine alimentaire, mais elle est principalement responsable d'une infection du sang ou d'une méningite chez les femmes enceintes, les nourrissons et les personnes âgées. De plus, l'*Aeromonas* peut être contractée par la baignade dans une eau douce ou saumâtre contaminée. *Plesiomonas shigelloides*, un agent infectieux, peut entraîner des épisodes de diarrhée suite à la consommation de fruits de mer non cuits ou lors d'une visite dans les régions tropicales des pays en développement (Johnson *et al.*, 2021).

7.3. Infections entériques parasitaires

Dans les pays développés, *Giardia* et *Cryptosporidium* sont généralement les parasites les plus souvent impliqués. Des parasites intestinaux comme *Giardia intestinalis* (*G. lamblia*) se fixent à la muqueuse de l'intestin, provoquant des nausées, des vomissements, de la diarrhée et un sentiment d'inconfort. La giardiase est une maladie ubiquitaire qui peut se chroniciser et engendrer un syndrome de malabsorption, souvent confondu à tort avec le syndrome du côlon irritable. L'infection se propage généralement entre personnes (souvent dans les garderies) ou par le biais d'eau ou de nourriture contaminée.

Toutefois, *Cryptosporidium parvum* cause une diarrhée aqueuse qui peut être associée à des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Chez les individus en bonne

santé, la maladie se résout d'elle-même en moins de 2 semaines. Dans le cas des patients ayant un système immunitaire affaibli, la maladie peut se révéler grave et durable, provoquant des pertes importantes d'électrolytes et de fluides corporels. Ce micro-organisme est ordinairement propagé par de l'eau infectée et le chlore ne parvient pas aisément à le détruire.

D'autres parasites peuvent entraîner des symptômes similaires à ceux des cryptosporidioses, comme *Cyclospora cayetanensis*, et chez les personnes immunodéprimées, *Cystoisospora (Isospora) belli*. De plus, une multitude d'autres parasites sont classés parmi les microsporidies (*Enterocytozoon bieneusi* et *Encephalitozoon intestinalis*), tandis qu'*Entamoeba histolytica* est souvent responsable de diarrhée subaiguë (Gotfried, 2021).

D'autres agents pathogènes tels que *Campylobacter*, *Cryptosporidium* et *Giardia* provoquent une inflammation intestinale. Quand l'intestin s'enflamme, les villosités peuvent se réduire et l'intestin devient davantage perméable ou « fuyant ». Cette porosité augmentée facilite le passage des molécules de grande taille à travers les parois intestinales, ce qui diminue l'absorption des nutriments. On désigne cette inflammation et cette fuite sous le terme d'«entéropathie environnementale» (Gong *et al.*, 2003; Gong *et al.*, 2004).

Les principaux germes pathogènes causant les infections entériques qui peuvent être recherchés dans les selles humaines sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Principaux agents étiologiques des infections entériques: Virus-Bactéries-Parasites-Champignons

Agents étiologiques			
Virus	Bactéries	Parasites	Champignons
Rotavirus	<i>Escherichia coli</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Candida albicans</i>
Norovirus	entéropathogènes	<i>Giardia intestinalis</i>	
Astrovirus	<i>Salmonella</i> sp	<i>Cryptosporidium</i> sp	
Adénovirus	<i>Shigella</i> sp	<i>Isospora belli</i>	
Calicivirus (incluant Norwalk)	<i>Yersinia</i> sp	<i>Microsporidium</i> sp	
Cytomegalovirus	<i>Campylobacter</i> sp	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	
	<i>Clostridium</i> sp	<i>Balantid coli</i>	
	<i>Clostridioides difficile</i>	<i>Blastocystis hominis</i>	
	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Dientamoeba fragilis</i>	
	<i>Vibrio</i> sp	<i>Schistosoma</i> sp	
	<i>Aeromonas</i> sp	<i>Trichinella spiralis</i>	
	<i>Plesiomonas</i> sp		
	<i>Arcobacter</i> sp		
	<i>Bacteroides fragilis</i>		

8. Translocation bactérienne

Les translocations bactériennes (TB) sont la migration de bactéries vivantes provenant du système digestif à travers la barrière de la muqueuse intestinale vers les ganglions mésentériques, puis vers les organes éloignés. La plupart des translocations bactériennes, qui pourraient avoir un impact significatif dans la physiopathologie de diverses maladies, sont liées à une augmentation de la perméabilité intestinale (Plantefève et Bleichner, 2001).

8.1. Mécanismes

Trois mécanismes peuvent expliquer ce phénomène: la dégradation fonctionnelle de la muqueuse, la prolifération microbienne intestinale ainsi que certaines modifications du système immunitaire (Plantefève et Bleichner 2001).

D'après des études sur les animaux, une augmentation des translocations bactériennes en cas d'ischémie du tube digestif, de blessure, d'inflammation chronique ou d'immunodépression ont été observées. À l'inverse des translocations bactériennes observées

chez les êtres humains, celles-ci ont été fréquemment détectées et, dans certains cas, des infections secondaires ont été associées à la translocation (Plantefève et Bleichner 2001).

8.2. Translocation bactérienne entre santé et pathologie

8.2.1. Santé

Beaucoup de cas de translocation bactérienne chez des individus en santé pourraient être perçus comme un processus naturel sans conséquences néfastes (Sedman *et al.*, 1994). Chez les individus en bonne santé, le taux de transfert bactérien est approximativement de 5 à 10 % chez l'Homme (Balzan, 2007), ce qui est nettement inférieur aux 10 à 20 % constatés chez les animaux (Berg et Garlington, 1979).

Ce mécanisme physiologique facilite probablement l'exposition du système gastro-intestinal aux antigènes, favorise l'établissement d'une réaction immunitaire locale et peut éventuellement conduire à un certain niveau de tolérance. Toutefois, lorsque le système immunitaire est fortement mis à l'épreuve, il ne fonctionne pas correctement et cause des complications septiques (Vaishnavi, 2013).

8.2.2. Pathologie

La TB peut se manifester dans diverses situations cliniques, y compris les états d'immunosuppression systémique, la multiplication bactérienne de l'intestin grêle et l'affaiblissement de la barrière intestinale (Berg, 1995; Ding et Li, 2003).

Tous les patients présentant un iléus, un cancer du côlon, une cirrhose, un ictère obstructif, une pancréatite aiguë ou ayant subi une intervention chirurgicale abdominale ont été trouvés avec une translocation bactérienne. Par ailleurs, les bénéficiaires de greffe intestinale (Vaishnavi, 2013), les patients en état de choc hémorragique (Mac fie, 2000), les individus atteints de maladies cardiaques et ceux recevant une nutrition parentérale sont également concernés (Vaishnavi, 2013).

8.3. Facteurs impliqués dans les translocations bactériennes

Il a été démontré que la translocation peut être détectée par des cultures de ganglions mésentériques pour les bactéries intestinales. Il arrive que l'on envisage des cultures de foie, de rate, de sang portal, systémique ou pulmonaire (Redan *et al.*, 1990; Alexander *et al.*, 1991).

Elle a été examinée lors de l'introduction de bactéries marquées par des isotopes, en réalité, elle a été observée chez diverses espèces animales.

La TB se manifeste sur l'ensemble du tractus post-pylorique. Elle se manifeste principalement dans la portion supérieure du tube digestif (Fukushima *et al.*, 1994), apparaissant entre 30 minutes et 5 heures suite à une agression. Les bactéries vivantes ont une plus grande facilité à entrer dans le sang que les mortes (Redan *et al.*, 1999) dont la majorité sont éliminées au niveau des ganglions mésentériques (Alexander *et al.*, 1991). Bien que plusieurs phases de translocation aient été identifiées, la compréhension globale de ce processus reste partielle (Alexander *et al.*, 1990; Johnson *et al.*, 1999). Ils peuvent affecter le système immunitaire digestif, qui constitue près de 80 % du système immunitaire de l'individu.

Les plaques de Peyer, qui sont composées de follicules lymphoïdes de type B, représentent les éléments fondamentaux du tissu immunitaire lié au tube digestif. Elles se situent entre la muqueuse et la sous-muqueuse et sont dominées par un dôme riche en lymphocytes B, T et macrophages. Le dôme est tapissé d'un épithélium muqueux constitué d'entérocytes et de cellules spécifiques appelées cellules M (Figure 06). Ces cellules ont la capacité d'absorber et d'incorporer des agents bactériens dans des vésicules issues de l'endocytose. L'interaction entre les bactéries et les cellules M requiert l'expression de signaux de reconnaissance et de structures d'adhésion (absence de bordure en brosse et de glycocalyx à la surface des cellules M). Elle entraîne également l'activation de signaux intracellulaires, ce qui conduit à une réorganisation de la membrane cellulaire et du cytosquelette (Neutra, 1998). Plusieurs conséquences découlent du relargage des bactéries au pôle basal des cellules.

D'une part, les cellules épithéliales entérocytaires sécrètent des cytokines et chémokines pro-inflammatoires, favorisant l'arrivée de cellules inflammatoires et lymphoïdes provenant du sang circulant (Kagnoff et Eckmann, 1997). Par ailleurs, un contact est établi entre les bactéries et les lymphocytes ainsi que les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages), formant le tissu lymphoïde associé à l'appareil digestif (GALT pour gut associated lymphoid tissue) (Delves et Roitt, 2000). Ces processus de présentation antigénique pourraient contribuer à la multiplication et à la différenciation des plaques de Peyer ainsi que du système immunitaire lié au tube digestif (Smith *et al.*, 1987). L'interaction entre les cellules M et l'immunité intestinale favorise la création d'une immunité locale qui pourrait être diffusée à

tout le corps, en particulier au tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT pour mucosa associated lymphoid tissue) (Neutra, 1998).

Le cycle hémolympatique entéro-entérique permet aux lymphoblastes, une fois exposés aux antigènes au niveau des plaques de Peyer, de circuler à travers les ganglions mésentériques et le canal thoracique pour finalement rejoindre le sang via un processus hémolympatique. Ces cellules migrent ensuite vers les muqueuses, notamment digestives, où elles se différencient en cellules effectrices matures. Certains lymphocytes intra-épithéliaux de type T parmi ces cellules auraient une fonction cytotoxique, contribuant ainsi à la défense contre les agents pathogènes susceptibles de subir des translocations (Wang *et al.*, 1994).

En revanche, le rôle filtrant de la rate n'offre pas une protection totale contre les TB. Chez la souris, l'ablation de la rate réduirait l'incidence des TB suite à des brûlures (Baykal *et al.*, 1999).

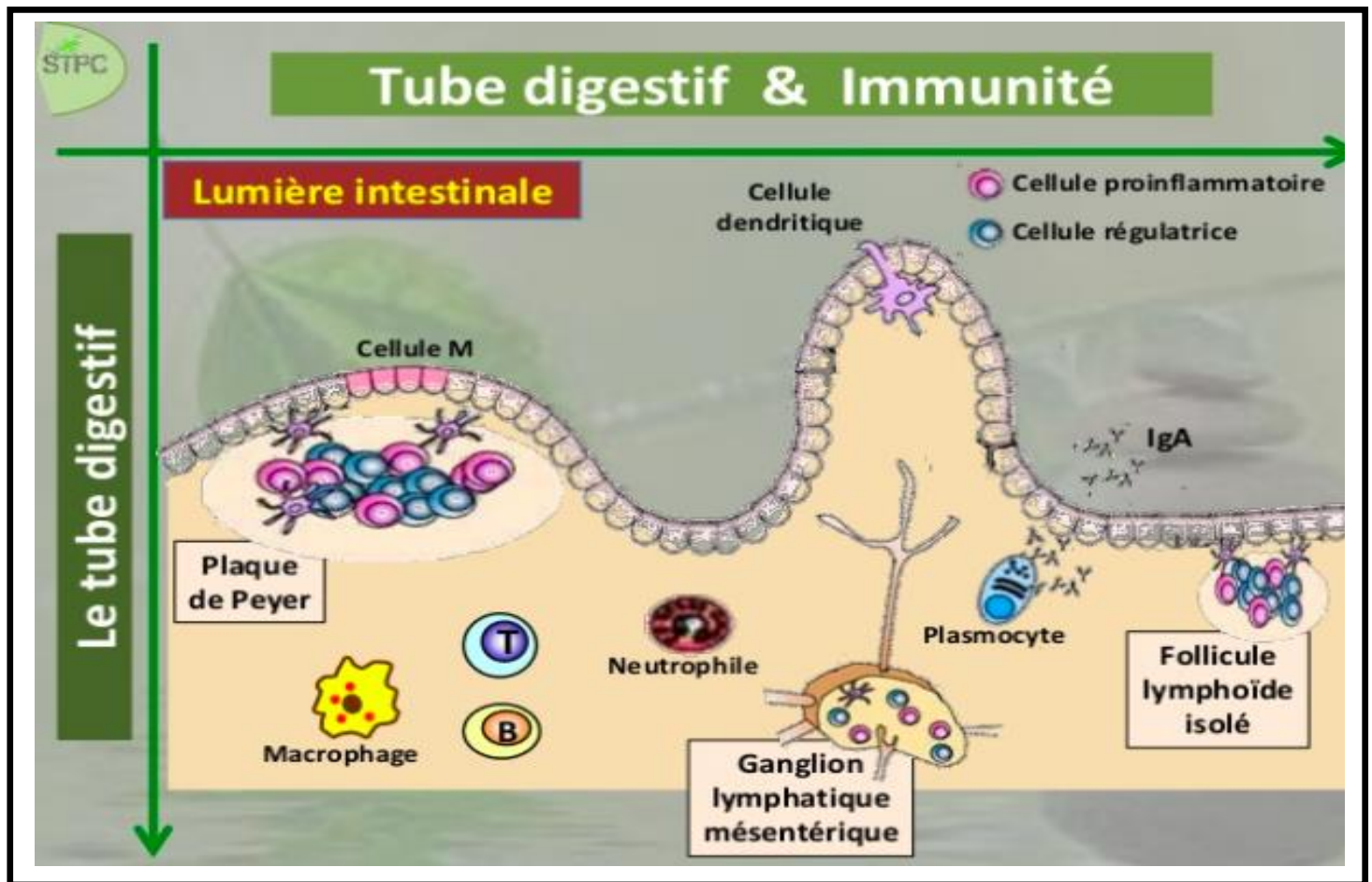


Figure 1: Schéma simplifié expliquant le système immunitaire digestif (Olfa Bouraoui, « Tube digestif (sliders 1)» sur slideshare.net, 23 juillet 2014 (consulté le 14.02.2023))

Trois facteurs sont réputés responsables de la translocation bactérienne: l'altération de la barrière muqueuse intestinale, l'altération de la microflore intestinale et les anomalies des défenses immunitaires.

8.3.1. Lésions de la barrière muqueuse intestinale

Aussi connue sous le nom de barrière intestinale, la barrière muqueuse intestinale est une structure qui présente une perméabilité sélective. Elle autorise l'absorption d'eau, d'électrolytes et de nutriments alimentaires indispensables depuis la lumière intestinale vers le système circulatoire. Dans de nombreuses situations expérimentales, les troubles du comportement sont liés à des modifications de la muqueuse intestinale. Le jeûne, qui repose le tube digestif, provoque chez l'animal une atrophie de la muqueuse liée à des TB (Spaeth *et al.*,

1994). Durant l'état de choc hémorragique chez le rat, on observe que les modifications de la muqueuse digestive et les TB s'accroissent en fonction de la durée du choc (Yao *et al.*, 1995). Dans d'autres contextes pathologiques (comme les brûlures, la pancréatite, la péritonite ou diverses infections), des cas de translocation ont été signalés, vraisemblablement favorisés par une dégradation de la muqueuse digestive (Jones *et al.*, 1990). De même, une diminution de la circulation sanguine intestinale et de l'hypoxie muqueuse favorisent les TB (Eleftheriadis, 1996; Bustos *et al.*, 1997). Cependant, l'hyper-oxygénation et l'oxygène hyperbare ont permis de diminuer les TB (Gennari *et al.*, 1996; Diebel *et al.*, 1999).

Les liens entre la translocation et les lésions muqueuses ne sont pas bien compris. Effectivement, les bactéries sont principalement observées en phase de translocation dans des entérocytes morphologiquement intacts. Le mucus empêche l'adhésion des bactéries à l'épithélium; toute modification de sa sécrétion ou de sa composition favorise cette adhérence (Katayama *et al.*, 1997). Cependant, il est probable que les dommages à la barrière muqueuse intestinale ne soient pas le seul facteur, car certaines conditions expérimentales ont montré l'apparition de TB malgré une histologie muqueuse considérée comme normale (Deitch *et al.*, 1987; Fazal *et al.*, 2000).

8.3.2. Déséquilibre de l'équilibre bactérien intestinal

Un facteur majeur des TB est la modification de la flore intestinale normale et l'envahissement secondaire de certaines bactéries, notamment des entérobactéries. De nombreux modèles expérimentaux présentant une prolifération microbienne sont liés à des TB (Deitch *et al.*, 1990; Baron *et al.*, 1994; Clements *et al.*, 1996).

La prise de certains antibiotiques par voie orale, tels que la pénicilline à faible dose, la clindamycine ou le métronidazole, peut favoriser les TB en diminuant l'effet barrière de la flore résidente. Ceci se produit à cause d'une inhibition sélective de la croissance bactérienne (comme celle des anaérobies strictes), ce qui facilite l'envahissement d'autres espèces comme *E. coli* (Deitch *et al.*, 1985). L'apport alimentaire de certaines protéines, comme la génistéine et l'isoflavone, pourrait réduire les TB en modifiant la flore bactérienne intestinale selon une étude expérimentale (Wells *et al.*, 2000).

L'injection d'une dose non mortelle d'endotoxine peut potentiellement altérer la flore bactérienne, stimuler la prolifération notamment dans le cæcum, provoquer des problèmes de perméabilité et favoriser les TB (Go, 1995). La réduction de la motilité intestinale favorise le

développement des bactéries, ce qui contribue à l'apparition des TB. En revanche, chez le rat atteint de cirrhose, l'administration de cisapride stimule la motilité intestinale et réduit les TB (Pardo *et al.*, 2000).

8.3.3. Troubles des défenses immunitaires

Les translocations bactériennes sont reliées aux troubles de défenses immunitaires.

8.3.3.1. Troubles des fonctions cellulaires T

La défense de l'hôte contre la TB gastro-intestinale implique une réaction immunitaire médiée par les lymphocytes T. Divers modèles expérimentaux ont fait l'objet d'études, incluant la malnutrition, le choc hémorragique, les traitements par prednisone ou cyclophosphamide, les brûlures et la nutrition parentérale (Mainous *et al.*, 1991; Shou *et al.*, 1994). L'épuisement des cellules CD4⁺ et CD8⁺ ou des macrophages intensifie la TB de certaines bactéries intestinales telles que *E. coli* (Gautreaux *et al.*, 1994). De plus, l'administration de facteur de stimulation des macrophages (rmGM-CSF) ou de facteur stimulant les polynucléaires (G-CSF) a atténué la TB, favorisé la destruction des bactéries suite à leur translocation et amélioré la longévité des animaux (Eaves-Pyles et Alexander, 1996; Paksoy *et al.*, 1997).

8.3.3.2. Altération de la sécrétion des immunoglobulines A digestives

Il existe une relation inverse entre la prévalence de la TB et la quantité d'IgA dans le conduit luminal (Albanese *et al.*, 1994; Diebel *et al.*, 1997). Les IgA forment une couche sur les bactéries intestinales, diminuant ainsi leur capacité d'adhérer à la muqueuse digestive (DeWitt *et al.*, 1999). Une réduction des IgA entérobiliaires a été liée à une translocation lors de l'administration d'une nutrition parentérale totale (Spaeth *et al.*, 1994). Le recours à la dexaméthasone a provoqué une réduction de la production d'IgA par l'intestin, une hausse de l'adhérence des bactéries et de leur translocation (Albanese *et al.*, 1994). Les IgA, grâce à leur pouvoir d'opsonisation, contribuent à la destruction des bactéries présentes dans le sang portal par les cellules de Küpfer (Van Egmond *et al.*, 2000).

8.4. Prévention

Il a été proposé que les aliments qui stimulent la multiplication des microbes intestinaux puissent freiner la translocation bactérienne (Manzanares et Hardy, 2008). Les nourrissons alimentés avec du lait maternisé présentaient des taux supérieurs de bifidobactéries et de lactobacilles, alors que ceux allaités au lait commercial avaient des niveaux plus élevés d'entérocoques et d'entérobactéries.

La santé intestinale est favorisée par certains nutriments particuliers, tels que la glutamine, l'arginine, les prébiotiques, les probiotiques et les antioxydants. La glutamine est considérée comme le meilleur choix pour maintenir la stabilité des entérocytes. De plus, les prébiotiques, comme l'inuline et les oligosaccharides, sont des éléments alimentaires non assimilables qui peuvent apporter un bénéfice à l'hôte en stimulant la prolifération et l'activité de certaines bactéries dans le côlon (MacFie, 2000).

Toutefois, les probiotiques sont des bactéries (comme le *Lactobacillus*) qui, lorsqu'ingérées par un hôte, peuvent offrir des bénéfices potentiels pour la santé. En outre, les prébiotiques sont parfois administrés en association avec les probiotiques. Effectivement, des substances comme celles-ci peuvent être bénéfiques pour certaines maladies telles que l'entérocolite nécrosante chez les nourrissons (MacFie, 2000).

D'après des recherches sur des animaux, la ciprofloxacine et l'acide ursodésoxycholique fonctionnent en combinaison pour diminuer la TB lors de l'ictère obstructif. De plus, des études ont prouvé que des traitements comme le cisapride, le propranolol, le sucralfate, les sels biliaires et les analogues de la prostaglandine diminuent la TB (MacFie, 2000).

9. Traitement

Le traitement proposé pour traiter les infections entériques soit une réhydratation orale ou par voie intraveineuse (IV) ou d'utiliser des anti-diarrhéiques en l'absence d'infection par *Clostridium difficile* ou *E. coli* O157:H7 ou bien des antimicrobiens tels que les vaccins et l'antibiothérapie qui est adaptée pour certains cas (Gotfried, 2021).

9.1. Réhydratation

Des solutions orales combinant glucose et électrolytes ou des bouillons peuvent prévenir la déshydratation ou soigner une déshydratation légère. Bien que le patient vomisse, il doit consommer régulièrement de petites gorgées de ces liquides. Les vomissements

peuvent se réduire suite au remplissage vasculaire. Pour les patients atteints de l'infection à *E. coli* O157:H7, une réhydratation via une perfusion de solutés isotoniques peut réduire la sévérité des atteintes rénales dues au syndrome hémolytique et urémique. Les enfants sont plus susceptibles de se déshydrater rapidement et nécessitent une réhydratation appropriée (réhydratation orale). Les boissons gazeuses et les boissons isotoniques ne présentent pas un équilibre correct entre le glucose et le sodium, ce qui les rend inadaptées, notamment pour les enfants de moins de 5 ans. Si l'enfant reçoit du lait maternel, il faut continuer l'allaitement. Si les vomissements continuent ou si la déshydratation s'aggrave, il est nécessaire d'effectuer une reconstitution du volume intraveineux avec des électrolytes (remplissage vasculaire IV) (Gotfried, 2021).

Quand le patient supporte les liquides sans avoir de nausées et que l'envie de manger se manifeste, on peut réintroduire progressivement la nourriture. Même si cela est souvent suggéré, il n'y a pas de preuve tangible que la recommandation d'un régime léger (céréales, gélatine, bananes, pain grillé) apporte un avantage. Il arrive que certains patients développent une intolérance passagère au lactose (Gotfried, 2021).

9.2. Anti-diarrhéiques

Il n'est pas conseillé de les utiliser en cas de pédiatrie, il convient donc de les éviter chez les enfants de moins de 18 ans atteints de diarrhée aiguë. L'emploi de médicaments anti-diarrhéiques est déconseillé chez les enfants de moins de 2 ans. Ces substances sont généralement sûres pour les patients adultes souffrant de diarrhée aqueuse (comme l'indiquent les selles hème-négatives). Toutefois, les médicaments anti-diarrhéiques peuvent aggraver l'état en présence d'infections par *Clostridium difficile* ou *E. coli* O157:H7 et ne doivent pas être administrés si le patient a récemment pris des antibiotiques, s'il y a du sang ou une positivité à l'hème dans les selles, ou en cas de diarrhée fébrile, jusqu'à ce qu'un diagnostic précis soit établi. Parmi les traitements efficaces contre la diarrhée, il y a le lopéramide et le diphénoxylate (Gotfried, 2021).

Si les vomissements sont sévères et qu'une cause chirurgicale (comme une obstruction de l'intestin grêle) a été écartée, un médicament antiémétique pourrait être avantageux. Chez l'adulte, les médicaments appropriés incluent l'ondansétron, la prochlorpérazine et la prométhazine. L'ondansétron est sans danger et performant, réduisant les nausées et les vomissements chez les enfants ainsi que chez les adultes (Gotfried, 2021).

9.3. Probiotiques

Même si les probiotiques semblent réduire temporairement la diarrhée, des éléments probants montrent qu'ils influencent des aspects essentiels (diminution du besoin de réhydratation intraveineuse et/ou d'hospitalisation) justifiant leur usage courant dans le cadre du traitement ou de la prévention des diarrhées infectieuses (Preidis *et al.*, 2020).

9.4. Antimicrobiens

9.4.1. Les vaccins entériques

Il existe actuellement des vaccins entériques pour le rotavirus, la typhoïde et le choléra. De plus, de nouveaux vaccins en développement sont en phase de tests cliniques avancés, y compris des essais contrôlés chez l'Homme, ainsi que des études sur des modèles d'infection ou des essais pratiques au sein de la population cible. Toutefois, il y a un grand nombre d'infections entériques comme *E. coli* entéroaggrégatif, *Cryptosporidium*, *Salmonella* non typhoïde et *Campylobacter* pour lesquelles des preuves substantielles et grandissantes de la charge morbide existent, mais aucun vaccin n'est en cours de développement clinique (Riddle *et al.*, 2018).

9.4.2. Les antiviraux

D'autres substances antimicrobiennes sont employées pour soigner les infections virales intestinales comme celles causées par les adénovirus humains (HAdV), qui sont gérés à l'aide du brincidofovir (BCV), un antiviral précurseur du cidofovir, qui est un analogue de la cytosine. Il entrave l'action de l'ADN polymérase des HAdV en interrompant l'élongation et en rivalisant avec les nucléotides naturels (Feghoul, 2017).

9.4.3. L'antibiothérapie

Les antibiotiques sont des substances, produites soit naturellement, soit par synthèse ou hémi-synthèse, qui ont la capacité d'arrêter la multiplication d'une bactérie (antibiotique bactériostatique) ou de la détruire (antibiotique bactéricide) (Swingleton et Sainsbury, 2006). Toutefois, à certaines concentrations et dans des conditions spécifiques, certaines molécules d'antibiotiques se comportent comme des bactériostatiques et comme des bactéricides dans d'autres (Walsh, 2003).

La majorité des antibiotiques sont efficaces contre les infections bactériennes, tandis que certains sont utilisés pour traiter certaines infections parasitaires ou fongiques. Cependant, ils ne sont pas efficaces contre les infections d'origine virale. Néanmoins, des traitements antiviraux ou des vaccins sont disponibles pour certains types d'infections virales. En général, l'antibiothérapie n'est pas recommandée, sauf dans des situations spécifiques telles que la diarrhée du voyageur ou lorsqu'il y a une forte suspicion d'infection par *Shigella* ou *Campylobacter* (exposition à un cas confirmé). Autrement, il est nécessaire d'attendre les résultats de la coproculture avant de débiter un traitement antibiotique, surtout chez l'enfant qui court un risque accru d'infection par *E. coli* O157:H7. De plus, les antibiotiques augmentent le danger du syndrome hémolytique et urémique chez les patients infectés par cette souche d'*E. coli* (Nelson *et al.*, 2017; Perler *et al.*, 2020).

Lorsque des entérites bactériennes sont confirmées, l'administration d'antibiotiques n'est pas systématiquement indispensable. En cas d'infection par la *Salmonella*, leur utilisation n'est pas recommandée et pourrait allonger la durée du portage dans les selles. Les exceptions comprennent les patients dont le système immunitaire est affaibli, les nouveau-nés et ceux qui ont une bactériémie due à la *Salmonella*. Les antibiotiques montrent aussi une efficacité limitée face aux entérites d'origine toxique (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*). L'emploi abusif d'antibiotiques contribue à l'apparition de micro-organismes résistants, accroît le danger d'effets indésirables et le risque d'infection par *Clostridium difficile*. Toutefois, certaines infections nécessitent un traitement antibiotique (Nelson *et al.*, 2017; Perler *et al.*, 2020).

Le traitement initial des colites causées par *Clostridioides difficile* nécessite l'interruption de l'antibiotique à l'origine, si cela est faisable. La vancomycine orale est le traitement privilégié contre la colite à *Clostridioides difficile*, étant plus performante que le métronidazole. Malheureusement, près de 20 % des patients traités avec de la vancomycine présentent des récives. La fidaxomicine, un traitement récent, pourrait offrir un taux de récive légèrement plus bas et est envisageable en tant que thérapie de première intention pour les cas récemment diagnostiqués d'infection à *Clostridioides difficile* (Nelson *et al.*, 2017; Perler *et al.*, 2020).

En matière d'infections parasitaires, comme la cryptosporidiose qui peut nécessiter une cure de trois jours de nitazoxanide pour un enfant dont le système immunitaire est affaibli, la giardiase est gérée avec du métronidazole ou du nitazoxanide. En cas d'infection par

Entamoeba histolytica, le métronidazole et le tinidazole sont recommandés comme traitement. En complément de ces antibiotiques, le nitazoxanide est prescrit pour lutter contre l'infection à *Giardia intestinalis* (*G.lamblia*) (Nelson *et al.*, 2017; Perler *et al.*, 2020).

De plus, l'antifongique employé pour le traitement de la candidose intestinale est l'amphotéricine B désoxycholate, commercialisé sous le nom de Fungizone (Nivoix *et al.*, 2018).

9.5. Transplantation fécale

L'usage de la transplantation fécale microbienne est courant dans plusieurs établissements pour traiter les cas de récurrences multiples de colites à *Clostridioides difficile*. Ce traitement a généralement prouvé son efficacité et sa sécurité, cependant, des soucis de contrôle qualité persistent, notamment en ce qui concerne la propagation des infections (Nelson *et al.*, 2017; Perler *et al.*, 2020).

10. Mécanismes d'action des antimicrobiens

10.1. Les antibiotiques

Certains antibiotiques ciblent une large gamme de bactéries (antibiotiques à large spectre), alors que d'autres sont spécifiquement élaborés pour cibler des souches pathogènes spécifiques (antibiotiques à spectre étroit). Certaines antibiotiques ne sont efficaces que contre les bactéries nécessitant de l'oxygène (aérobies), tandis que d'autres agissent uniquement sur les bactéries qui survivent sans oxygène (anaérobies) (Kirmusaoğlu *et al.*, 2019).

Les antibiotiques agissent en endommageant les cellules bactériennes pour stopper ou diminuer leur reproduction. Ils le font de différentes manières en ciblant la paroi cellulaire, la membrane, les composés biologiques métaboliques, les acides nucléiques et les protéines:

1. La paroi cellulaire: en dégradant sa synthèse et sa fonction en inhibant la biosynthèse des peptidoglycanes.
2. La membrane cellulaire: en inhibant la synthèse des acides gras et des phospholipides membranaires.
3. Les composés biologiques métaboliques: en inhibant leur synthèse.
4. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques: en inhibant la réplication, la transcription et la synthèse de folate chez les microorganismes.

- 4.1.** Inhibition de la réplication de l'ADN: en prévenant la formation de la fourche de réplication en inhibant l'ADN gyrase.
- 4.2.** Inhibition de la transcription: en bloquant l'initiation ou empêchant l'arrêt de la transcription ou bien la synthèse de ribonucléoside triphosphate.
- 5.** Inhibition de la synthèse des protéines: en s'attaquant aux ribosomes, les molécules d'antibiotiques agissent comme:
 - 5.1.** Inhibiteurs imitant l'ARNt.
 - 5.2.** Inhibiteurs se liant à l'ARNr 23S.
 - 5.3.** Inhibiteurs se liant au site A de l'ARNt aminoacyl.
 - 5.4.** Inhibiteur de la translocation (Kirmusaoğlu *et al.*, 2019) (Figures 2 et 3).

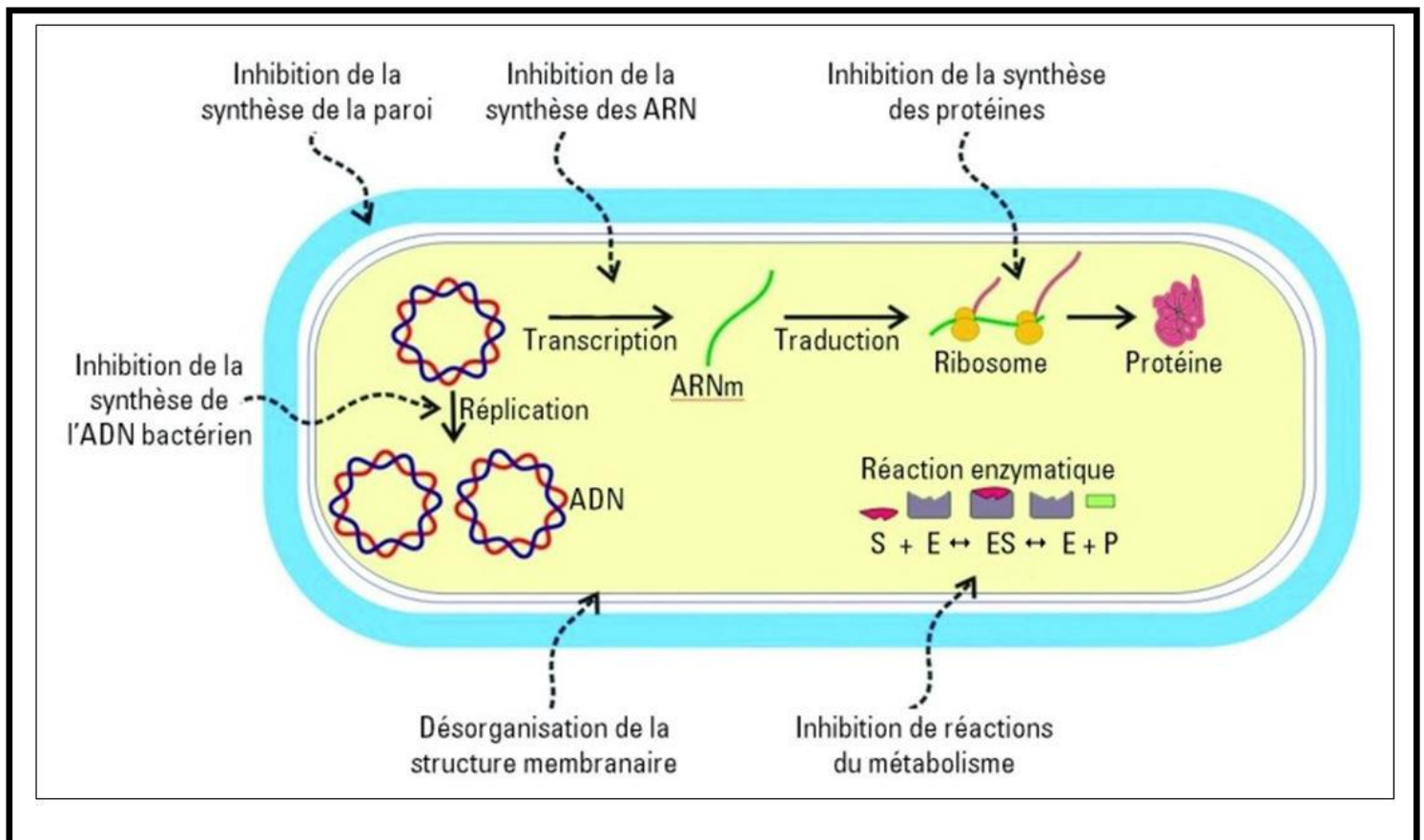


Figure 2: Différents modes d'action des antibiotiques ciblant la cellule bactérienne

(<https://www.lemanip.com/2022/01/les-antibiotiques.html>, consulté le 10.12.2025 à 22h 35min)

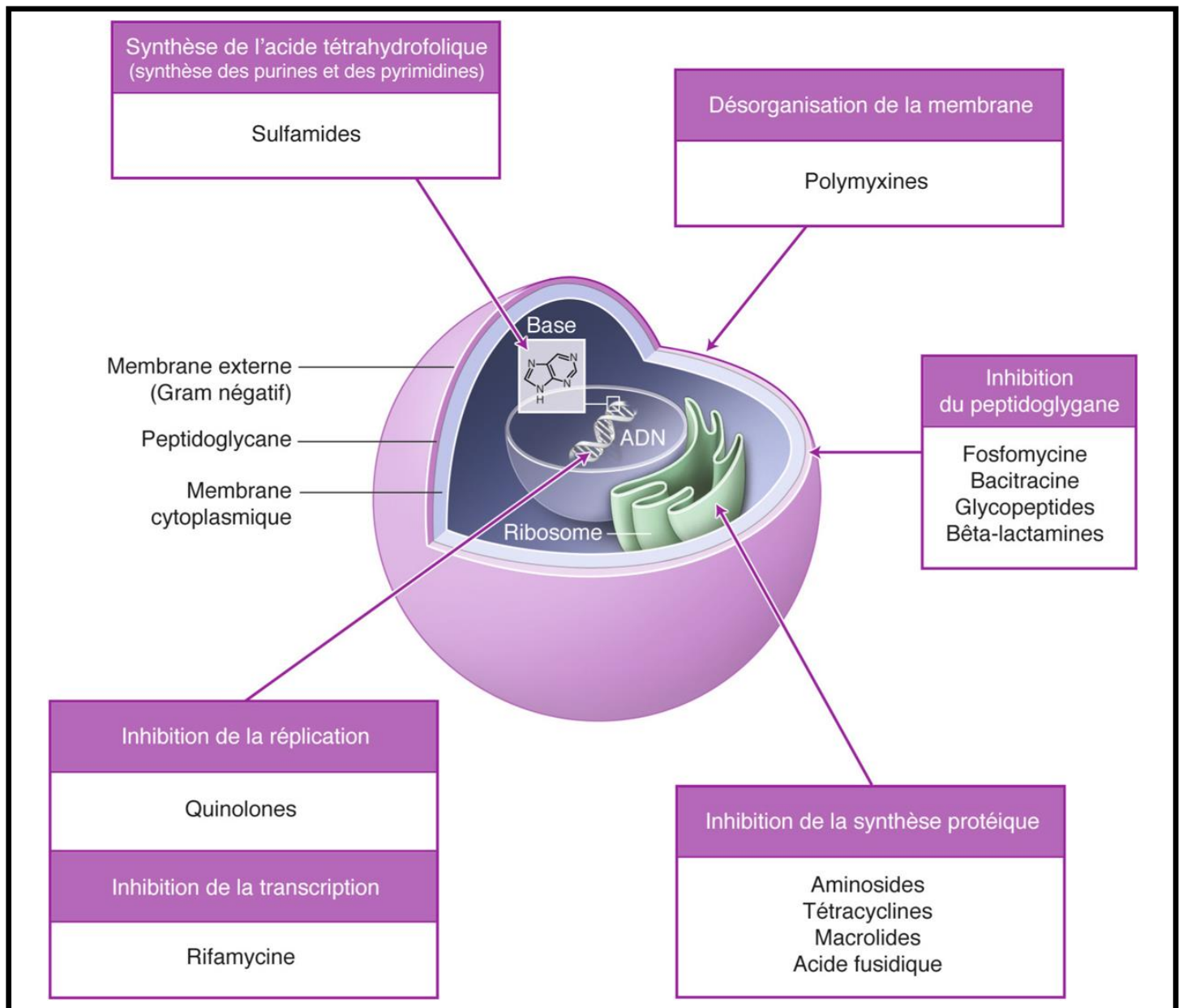


Figure 3: Différentes classes d'antibiotiques et leurs sites d'action (Debellemannièr et Saleh, 2015)

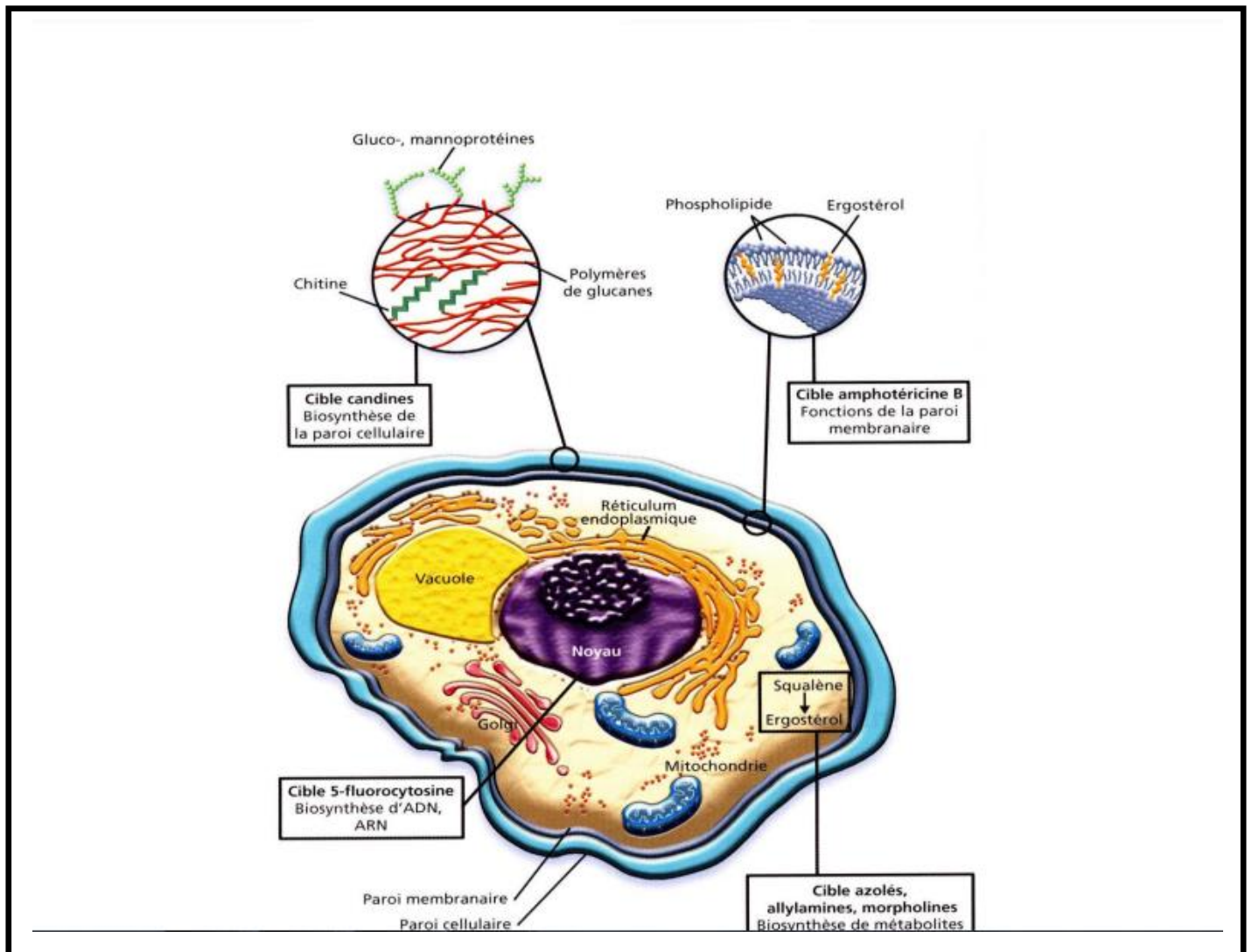


Figure 4: Mécanisme d'action des antifongiques contre les cellules fongiques (Huette et Dupond, 2018)

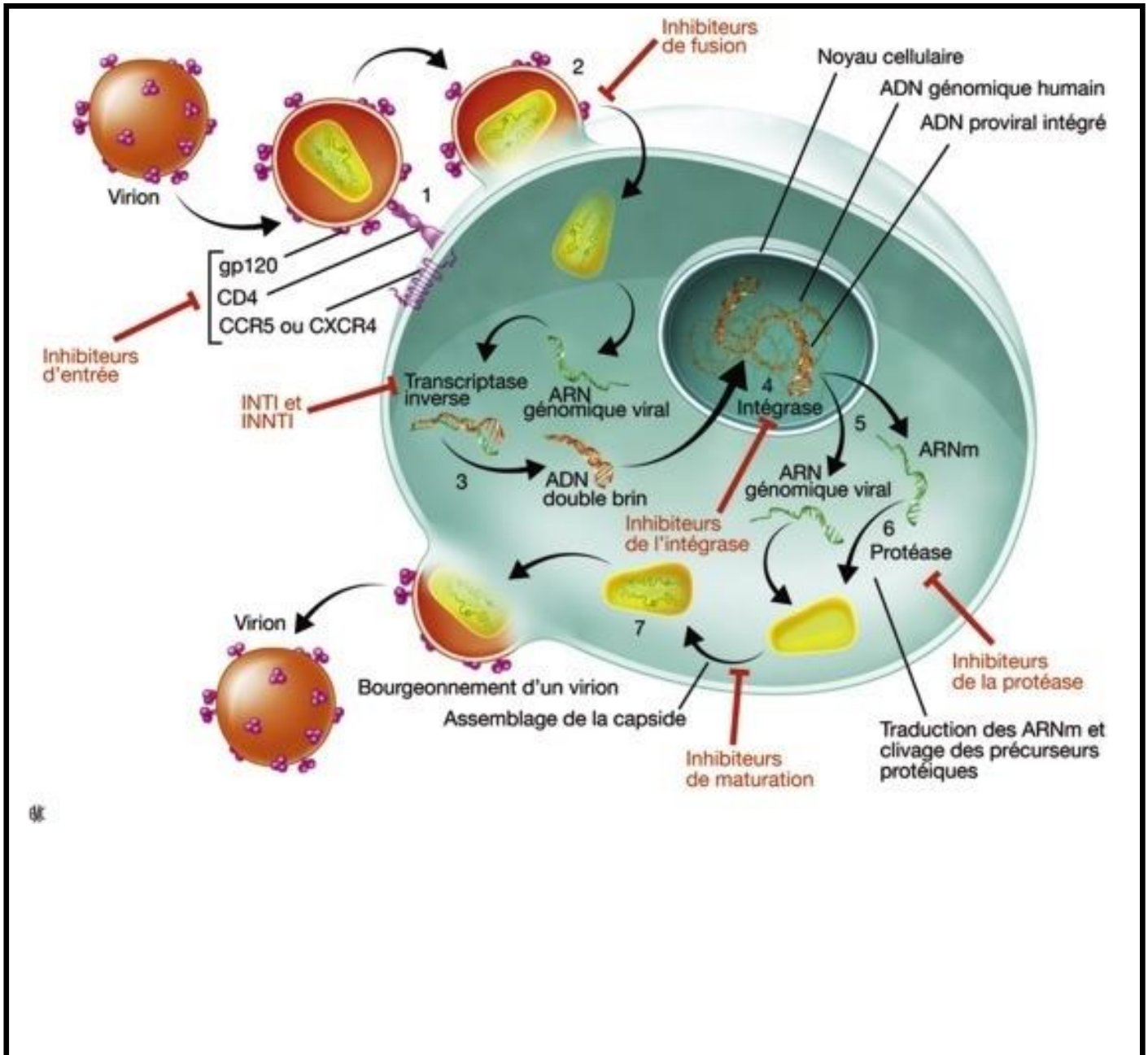


Figure 5: Modes d'action des antiviraux vis-à-vis des virus (Loens *et al.*, 2018)

Chapitre 2

*Antimicrobiens et résistance
microbienne*

1. Introduction

La résistance aux antimicrobiens (RAM) reste un enjeu crucial de santé globale et de développement durable qui requiert une action immédiate. En 2021, près de 4,71 millions de décès ont été liés à la résistance bactérienne, dont 1,14 million lui sont attribuables (OMS, 2025).

L'utilisation généralisée des antibiotiques en médecine humaine, en médecine vétérinaire et en agriculture est un déterminant important de l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments. Les bactéries résistantes aux médicaments et les gènes de résistance peuvent se propager entre les personnes, les animaux et l'environnement par contact direct avec l'eau ou les aliments (Bush, 2004).

La résistance à la pénicilline G est apparue pour la première fois en 1940 et la résistance à la streptomycine en 1947. Le premier groupe de résistance aux médicaments était le taux de résistance de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline G, qui est passé de 8 % en 1945 à 60 % en 1949. Ensuite, les processus de résistance sont détectés, ce qui a conduit à l'élaboration de pénicillinases, de glycopeptides de seconde génération et de céphalosporines de seconde puis troisième génération (Bush, 2004).

Les descriptions des bactéries résistantes aux médicaments suivent toujours la description de chaque nouvel antibiotique. En 1943, avant même que l'utilisation de la pénicilline ne soit approuvée, des bactéries résistantes à la production de β -lactamases ont été décrites. Par conséquent, des souches résistantes apparaissent rapidement avec chaque nouvel antibiotique, quel que soit le mécanisme (Urban-Chmiel *et al.*, 2022).

Des combinaisons de plusieurs antibiotiques peuvent traiter diverses infections, éliminant ainsi le besoin de développer de nouveaux antibiotiques jusqu'à l'émergence d'entérobactéries multi-résistantes ou de *Pseudomonas* multi-résistants et de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (Bush, 2004). Dans les années 1980, l'une des premières pompes à efflux décrites était capable de libérer de la tétracycline du cytoplasme d'*Escherichia coli* (McMurry *et al.*, 1980).

Le tractus gastro-intestinal humain est constitué d'une communauté hautement structurée dans laquelle des micro-organismes multi-résistants peuvent se développer et se propager, et le microbiome intestinal contient environ 10^{14} micro-organismes (Thursby, 2017). Les bactéries entériques multi-résistantes telles qu'*Escherichia coli* et *Klebsiella*

pneumoniae sont les plus préoccupantes parmi les bactéries multi-résistantes (BMR). Ce sont les bactéries du tractus gastro-intestinal qui sont responsables de nombreuses infections (Institut Pasteur, 2019).

En outre, la prévalence de souches bactériennes multi-résistantes dans l'environnement est élevée et les gènes de résistance aux médicaments sont partagés entre différentes espèces bactériennes, notamment les commensaux et le microbiote pathogène tels que les bactéries responsables d'intoxications alimentaires (*Escherichia coli*, *Campylobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, et *Salmonella spp.*, *Listeria spp.* et *Staphylococcus spp.*) facilitent la propagation rapide de la multi-résistance bactérienne chez les humains et les animaux (Urban-Chmiel *et al.*, 2022), en particulier à l'ère de la pandémie de COVID-19 (Picot *et al.*, 2021).

La multi-résistance des bactéries intestinales est une cause majeure d'infections humaines, et l'intestin humain joue un rôle clé dans l'émergence et la propagation de micro-organismes multi-résistants dans l'environnement (Wallace *et al.*, 2020). Effectivement, la consommation élevée et la mauvaise utilisation d'antibiotiques contribuent à l'émergence et à la propagation de bactéries résistantes.

2. Résistance aux antimicrobiens chez les pathogènes entériques

Les micro-organismes comprennent les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. À ce jour, des médicaments antimicrobiens, tels que les antibiotiques, ont été utilisés avec succès pour traiter les patients infectés.

Au fil du temps, de nombreux micro-organismes infectieux se sont adaptés aux médicaments conçus pour les tuer, les rendant moins efficaces (OMS, 2014). Résistance aux antimicrobiens (RAM), le terme est utilisé pour décrire la capacité des bactéries et autres micro-organismes à résister aux effets nocifs des agents antimicrobiens auxquels ils étaient auparavant sensibles (Selvarajan *et al.*, 2022). Ce phénomène constitue un problème important et grave pour les organismes responsables des maladies diarrhéiques. Bien que la plupart de ces maladies soient spontanément résolutive et ne doivent pas être traitées avec des antibiotiques, les infections agressives ou de longue durée nécessitent une chimiothérapie et sont généralement traitées de manière empirique. Bien que la thérapie de réhydratation orale ait considérablement réduit la mortalité due à la maladie, la diarrhée infectieuse prolongée a des effets à long terme sur le développement physique et cognitif (OMS, 2021).

Peu de rapports ont étudié l'épidémiologie des agents pathogènes diarrhéiques, et encore moins ont abordé la résistance aux médicaments. Les infections causées par des bactéries résistantes sont désormais trop courantes, et des agents pathogènes résistants à plusieurs familles d'antibiotiques sont signalés dans le monde entier.

Les agents pathogènes oro-fécaux sont mal contrôlés dans de nombreux pays. La résistance aux antibiotiques se produit chez *Vibrio cholerae*, *Salmonella enteritidis* et *Escherichia coli*. L'incidence des infections causées par *E. coli* et d'autres agents pathogènes augmente. Les humains, qui subissent la plupart des infections causées par ces micro-organismes, sont les plus touchés par les maladies à long terme et la mortalité accrue due à la résistance (OMS, 2021).

De plus, l'émergence de parasites pharmaco-résistants constitue l'une des plus grandes menaces dans la lutte contre le paludisme, entraînant une augmentation de la morbidité et de la mortalité associées à cette maladie (OMS, 2021).

En outre, la prévalence des infections fongiques résistantes aux médicaments augmente, ce qui rend la situation thérapeutique encore plus difficile. De nombreuses infections fongiques posent des problèmes de traitabilité, notamment de toxicité, en particulier chez les patients présentant d'autres infections sous-jacentes (telles que le VIH) (OMS, 2021).

Jusqu'à récemment, les effets négatifs des maladies infectieuses étaient graves dans de nombreux pays. De nombreuses maladies bactériennes et parasitaires peuvent potentiellement être traitées avec des antimicrobiens peu coûteux, mais récemment, l'émergence et la propagation de bactéries résistantes ont rendu les traitements plus coûteux et moins efficaces (Kon et Rai, 2016).

La résistance aux antimicrobiens est un problème important et sérieux dans les maladies infectieuses qui représentent la majorité des maladies, telles que le paludisme, la tuberculose, l'infection par le VIH, les maladies respiratoires et les maladies diarrhéiques. De plus, les jeunes enfants sont particulièrement sensibles aux infections intestinales résistantes, qui peuvent entraîner des effets secondaires moins évidents mais à long terme (Livermore, 2004; Laxminarayan *et al.*, 2006).

Certaines propriétés des antibiotiques ont été transférées à des médicaments utilisés pour traiter les infections virales, parasitaires et fongiques, justifiant plus largement la résistance aux antimicrobiens (OMS, 2015).

2.1. La résistance bactérienne à l'antibiothérapie

Si une souche bactérienne est capable de se développer en présence d'un antibiotique, on dit qu'elle est résistante à cet antibiotique. Il existe deux causes principales de résistance bactérienne aux antibiotiques; naturelle et acquise. La première est programmée au niveau du pool génomique, et la seconde est développée en fonction des conditions métaboliques (Bouyahia *et al.*, 2017).

2.1.1. Types de la résistance bactérienne

La résistance acquise est différenciée de la résistance naturelle.

2.1.1.1. La résistance naturelle

En effet, tout type de bactérie peut être naturellement résistant à un ou plusieurs types d'antibiotiques, donc, ils sont multi-résistants. Cette résistance affecte toutes les souches au sein d'une espèce, permettant de définir le spectre d'action des antibiotiques. La résistance naturelle peut être inhérente (toujours exprimée au sein d'une espèce) ou induite (les gènes sont naturellement présents dans la bactérie, mais ne s'expriment à un niveau de résistance qu'après exposition à un antibiotique). La résistance intrinsèque peut être définie comme un trait commun au sein d'une espèce bactérienne, indépendant de l'exposition antérieure aux antibiotiques et du transfert horizontal de gènes. Les mécanismes les plus courants chez les bactéries impliquées dans la résistance intrinsèque sont la réduction de la perméabilité de la membrane externe (en particulier les lipopolysaccharides (LPS) chez les bactéries à Gram négatif) et l'activité naturelle des pompes à efflux. Les pompes à efflux multi-drogues constituent également un mécanisme courant de résistance induite (Reygaert, 2018).

2.1.1.2. La résistance acquise

L'acquisition de matériel génétique conférant une résistance est possible par toutes les principales voies par lesquelles les bactéries acquièrent du matériel génétique: transformation, transposition et conjugaison (toutes appelées transfert horizontal de gènes). Les bactéries peuvent muter leur ADN chromosomique. Cette acquisition peut être temporaire ou permanente, et bien que le transfert de gènes de résistance médié par les plasmides soit la voie la plus courante d'acquisition de matériel génétique externe, le transfert de bactériophages est extrêmement rare. Certaines bactéries, comme *Acinetobacter spp.*, parce qu'elles sont naturellement compétentes, elles sont capables d'acquérir du matériel génétique directement à

partir de l'environnement extérieur. En interne, les séquences d'insertion et les intégrines peuvent déplacer le matériel génétique, et les facteurs de stress sur les bactéries (famine, lumière UV, produits chimiques, etc.) sont des sources courantes de mutations génétiques (substitutions, délétions, etc.). Le taux de mutation moyen chez les bactéries est d'une mutation pour 10^6 à 10^9 divisions cellulaires, et la plupart de ces mutations sont délétères pour la cellule. Les mutations qui contribuent à la résistance aux antimicrobiens ne surviennent généralement que dans quelques génotypes. Certains codent pour des cibles de médicaments, certains codent pour des transporteurs de médicaments, certains codent pour des facteurs de régulation qui contrôlent les transporteurs de médicaments et certains codent pour des enzymes modifiant les antibiotiques. De plus, de nombreuses mutations provoquant une résistance aux antibiotiques ont un coût pour l'organisme. Par exemple, lorsque *Staphylococcus aureus* acquiert une résistance à la méthicilline, le taux de croissance bactérienne est considérablement réduit (Reygaert, 2018).

Le grand mystère de la résistance aux antibiotiques est que l'utilisation de ces médicaments entraîne une résistance accrue. Même lorsque des concentrations faibles ou très faibles d'agents antimicrobiens (inférieures aux inhibiteurs) sont utilisées, les générations successives de bactéries peuvent sélectionner des niveaux élevés de résistance, en sélectionnant des souches bactériennes hypervariables (augmente le taux de mutation). Cela peut augmenter la capacité d'acquérir une résistance à d'autres agents antimicrobiens et faciliter le mouvement des éléments génétiques mobiles (Reygaert, 2018).

- **Les voies de l'émergence de la résistance acquise**

Les gènes de résistance aux médicaments sont mobiles. Ceux-ci peuvent être transférés entre bactéries de différents groupes taxonomiques et écologiques via des composants génétiques mobiles tels que les bactériophages, les plasmides, l'ADN nu et les transposons. En règle générale, ces gènes ciblent une seule famille ou classe d'antibiotiques, mais de nombreux gènes (chacun contenant un seul trait de résistance aux médicaments) peuvent s'accumuler dans le même organisme, et les mécanismes de résistance peuvent dépendre de l'antibiotique. Normalement, en l'absence de plasmides et de transposons induisant une résistance élevée, les modifications chromosomiques font passer séquentiellement les bactéries d'une résistance faible à une résistance élevée. En raison de changements dans le ciblage des enzymes et de l'expression accrue des protéines membranaires qui exportent les

médicaments de la cellule, *E. coli* et d'autres souches de bactéries entériques deviennent plus résistantes aux fluoroquinolones et à d'autres antibiotiques (Kon et Rai, 2016).

L'apparition d'un gène de résistance chez une bactérie peut résulter de plusieurs mécanismes:

A. Mutations sur des gènes chromosomiques, spontanées ou induites

- Mutations naturelles

Il s'agit de changements naturels, rares et héréditaires qui affectent la séquence nucléotidique du génome bactérien.

- Mutation induite

Adaptation des bactéries à des conditions défavorables à la croissance bactérienne (notamment présence d'antibiotiques).

B. Acquisition de gènes de résistance à partir d'autres souches bactériennes

- Par conjugaison

Les gènes sont acquis d'une bactérie à une autre via des plasmides ou des transposons (transposons interspécifiques, souvent issus d'agents pathogènes environnementaux non bactériens transmis aux bactéries).

- Par transduction

Les gènes sont transférés d'une bactérie à une autre via les bactériophages (transfert intra-spécifique).

- Par transformation

Le transfert d'ADN nu entre deux bactéries (transfert intra-spécifique ou interspécifique). Le transfert de gènes d'une bactérie à une autre via des éléments génétiques mobiles (transfert horizontal) est le principal mécanisme responsable de la propagation des gènes de résistance au sein de la communauté bactérienne et influence la résistance aux antibiotiques dans 80 cas (Ploy *et al.*, 2005; Muller, 2017).

2.2. Causes

Ce phénomène a été signalé en raison de trois éléments principaux: l'augmentation régulière des phénotypes de RAM chez les microbes en réaction à l'emploi répandu des antimicrobiens, la vaste population humaine mondialement interconnectée qui donne aux agents pathogènes accès à l'ensemble de l'humanité, et enfin, l'usage intensif et souvent superflu d'antimicrobiens par les humains créant une forte pression sélective responsable de la réponse évolutive dans le monde microbien (Michael *et al.*, 2014).

Tout d'abord, la manifestation complexe de la résistance aux antibiotiques trouve encore ses racines dans plusieurs facteurs. Ces facteurs incluent l'usage excessif et abusif d'antibiotiques, un diagnostic erroné, une thérapie antibiotique inappropriée, diminution de la sensibilité chez les patients, recours à l'automédication par les patients, des conditions de soins de santé inadéquates, une hygiène personnelle insuffisante et l'utilisation répandue d'antibiotiques en agriculture (Selvarajan *et al.*, 2022).

De plus, la résistance aux antifongiques, notamment celle à *Candida spp*, s'est intensifiée en raison de l'accroissement progressif du risque d'infection par *Candida* et de l'usage croissant de traitements antifongiques (Hossain *et al.*, 2022).

Ensuite, il existe des motifs raisonnables de dévoiler que l'usage non maîtrisé de médicaments antiparasitaires chez les animaux pourrait entraîner la sélection de *Cryptosporidium* résistant aux médicaments qui pourraient infecter les humains par le biais d'une transmission zoonotique ou alimentaire (Picot *et al.*, 2021).

De plus, lors d'une infection virale naturelle et sous l'influence d'un traitement antiviral, le pourcentage de virus sauvage décroît considérablement tandis que le variant résistant, soit comme un variant mineur préexistant ou comme un mutant nouvellement formé, devient dominant (Vere Hodge et Field, 2010).

2.3. Mécanismes d'action

Les bactéries peuvent être résistantes à un seul antibiotique ou à plusieurs antibiotiques, une condition connue sous le nom de résistance multiple aux médicaments (BMR). Bien que cela soit très rare, dans des cas extrêmes, les bactéries peuvent devenir résistantes à tous les antibiotiques que prennent les humains. Cela peut conduire à une impasse thérapeutique, appelée pan résistance, où aucun traitement supplémentaire n'est possible. Les BMR les plus

préoccupants sont les entérobactéries multi-résistantes. Les entérobactéries, telles qu'*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, sont des bactéries gastro-intestinales responsables d'un grand nombre de maladies infectieuses. Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, le *Mycobacterium tuberculosis* multi-résistant et même le bacille de la pyocyanine et l'*Acinetobacter baumannii* peuvent infecter les poumons des patients atteints de mucoviscidose et provoquer des infections nosocomiales (infections contractées dans les établissements de soins, en particulier les hôpitaux et les cliniques) (Institut Pasteur, 2020).

La résistance bactérienne aux antibiotiques est due à différents mécanismes d'action dont la nature et l'efficacité dépendent de la bactérie et de l'antibiotique utilisé pour se protéger des effets toxiques de cette molécule.

Il s'agit notamment de réduire la concentration intracellulaire d'antibiotiques en diminuant la perméabilité membranaire ou les pompes d'efflux, en modifiant le site cible par mutation ou changements enzymatiques, ou en remplaçant ou en contournant complètement le site cible, soit par protection de la cible avant l'inactivation de la molécule antibiotique, soit par altération chimique de l'antibiotique, soit par dégradation de la molécule antibiotique (Figure 6). Les mécanismes développés par les bactéries ont un impact significatif sur la capacité réduite des humains et des animaux à combattre les infections bactériennes (Urban-Chmiel *et al.*, 2022). En plus de ces mécanismes, il existe un autre mécanisme appelé «altruisme ». Les bactéries hautement résistantes peuvent synthétiser de très grandes quantités d'indole pour répondre aux besoins des bactéries sensibles. Seuls quelques individus très résistants se sont distingués, et ces mutants (moins d'un au total) ont surpassé les autres en produisant des indoles qui aident les cellules à combattre le stress oxydatif et à éliminer les antibiotiques. Cela évite aux plus faibles de mourir et leur laisse le temps de résister. Ce composé organique possède deux fonctions de résistance: éliminer les antibiotiques et activer les voies métaboliques qui empêchent la synthèse de radicaux libres qui peuvent être favorisés par les antibiotiques (Urban-Chmiel *et al.*, 2022).

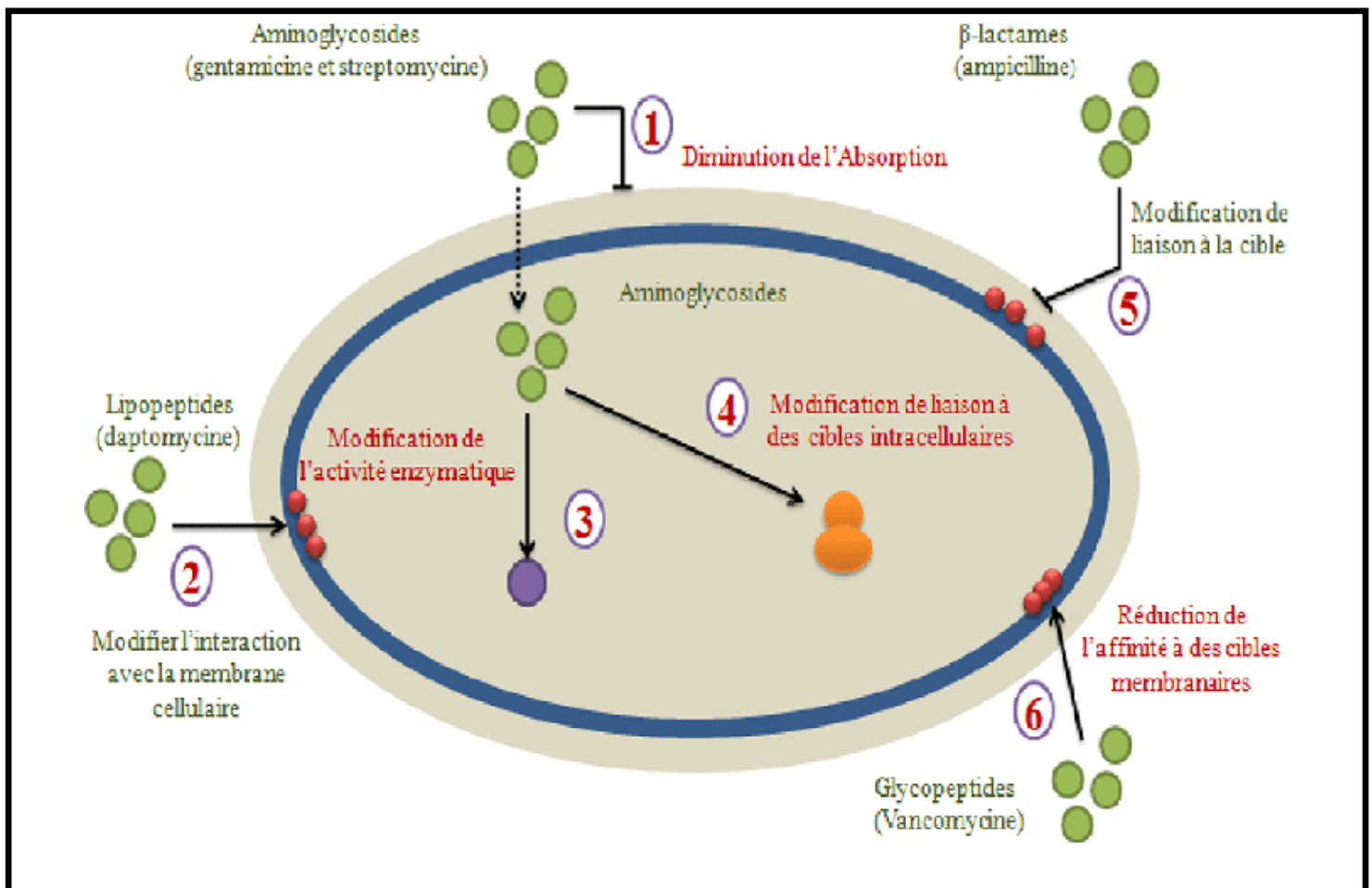


Figure 6: Principaux mécanismes de la résistance aux antibiotiques (Bouyahya *et al*, 2017)

Tableau 3: Mécanismes d'action de résistance chez les bactéries pathogènes entériques
(Wallace *et al.*, 2020)

Espèce	Mécanisme d'action	Résistance conférée
Entéropathogènes invasifs		
<i>Campylobacter. sp</i>	Amélioration de la pompe d'efflux multidrogue CmeABC	Macrolides, fluoroquinolones, tétracyclines
	Mutations dans l'emplacement cible QRDR dans gyrA	Fluoroquinolones
	Modification du site cible ribosomique des Macrolides 17	Macrolides
	Méthylation de l'ARNr 23S médiée par ermB	Famille MLSB, linézolide
	Ilots génomiques du MDR	Aminoglycosides, macrolides, fluoroquinolones
<i>Shigella. sp</i>	Mutations dans les sites cibles QRDR et qnrS médiés par les plasmides	Fluoroquinolones
	Augmentation de l'efflux médiée par les plasmides via QepAB et OqxAB et surexpression du gène de la pompe d'efflux acrA	Fluoroquinolones
	Plasmide IncF portant les gènes erm ou mphA	Macrolides
	BLSE telles qu'OXA, AmpC et CTX-M	β -lactamines
<i>Salmonella enterica</i>	Variations qnr médiées par les plasmides et mutations chromosomiques QRDR	Fluoroquinolones
	oqxAB et qepA médiés par des plasmides	Fluoroquinolones, aminosides et β -lactamines
	Île génomique 1 de <i>Salmonella</i> qui code pour ACSSuT	Ampicilline, florfénicol, florfénicol, streptomycine, chloramphénicol, spectinomycine, antifolates et tétracycline
<i>Vibrio cholerae</i>	Gènes mobiles de résistance à la colistine médiés par des plasmides	Colistine
	Gènes BlaCMY médiés par des plasmides	Céphalosporines

	Pompes à efflux de la famille vex RND	Érythromycine, novobiocine, pénicillines et polymyxine B
	Éléments SXT	Antifolates, streptomycine, acide nalidixique, tétracycline et autres
	Mutations sur le site cible QRDR	Fluoroquinolones
<i>Clostridioides difficile</i>	Transfert Tn5398, Tn6194, Tn6215 ou Tn916 de gènes ermB ou cfr	Famille MLSB et linézolide Métronidazole
	Modifications des voies métaboliques, notamment l'absorption du fer et la réparation de l'ADN	Vancomycine Fidaxomicine, rifamycine
	Altérations de la voie de production du peptidoglycane, très probablement MurG	
	Mutations dans rpoB	
Pathobionts	Activation du gène via une séquence d'insertion	Carbapénème, β -lactamine, métronidazole et macrolides
Les bactéries du groupe <i>Bacteroides fragilis</i>	Activation des transposons conjugatifs par un mécanisme de régulation à deux composants, à savoir CTnDOT	Tétracyclines et érythromycine β -lactamines, carbapénèmes, céphèmes, métronidazole, quinolones, etc.
	Pompe à efflux bmeABC	Famille MLSB
	Méthylation de l'ARNr 23S causée par les gènes erm	
<i>Enterococcus faecalis</i> et <i>Enterococcus faecium</i>	fourgon opéron	Glycopeptides
<i>Escherichia coli</i>	Mutations dans les sites cibles LiaFSR, gpdD, cls et YycFG	Daptomycine Linézolide
	Méthylation de l'ARNr 23S ou mutation cible	Céphalosporines
	AmpC β -lactamase	Carbapénèmes
	Carbapénémases, telles que OXA, KPC et NDM	Fluoroquinolones
	Régulation positive des mutations	

ponctuelles QRDR et *acrAB*

Colistine

Gènes mobiles de résistance à la colistine médiés par les plasmides (*mcr1-9*)

QRDR: région déterminant la résistance aux quinolones; MLSB: macrolides, lincosamides, streptogramines B; MDR: multi-résistance aux médicaments; BLSE: β -lactamase à spectre étendu; ACSSuT: résistance à l'ampicilline, au chloramphénicol streptomycine, au sulfaméthoxazole, à la tétracycline; RND: résistance-nodulation-division; NDM: métallo- β -lactamase de New Delhi; KPC: carbapénémase de *Klebsiella pneumoniae*; OXA: oxacillinase

La résistance aux antifongiques continue d'augmenter et d'accroître, rendant le traitement plus difficile en exerçant différents mécanismes. Ces stratégies comprennent les modifications de la cible des médicaments, les modifications de la biosynthèse des stérols, les réductions de la concentration intercellulaire des enzymes cibles ainsi que la surexpression de la cible des médicaments antifongiques (Hossain *et al.*, 2022). En effet, la résistance du genre *Candida* aux dérivés azolés implique des modes affectant l'efflux à travers des pompes membranaires (Figure 7). Contrairement à la résistance aux échinocandines qui se réalise par une mutation altérant par la suite la cible moléculaire de cet antifongique (Figure 8) (Vandiputte *et al.*, 2011).

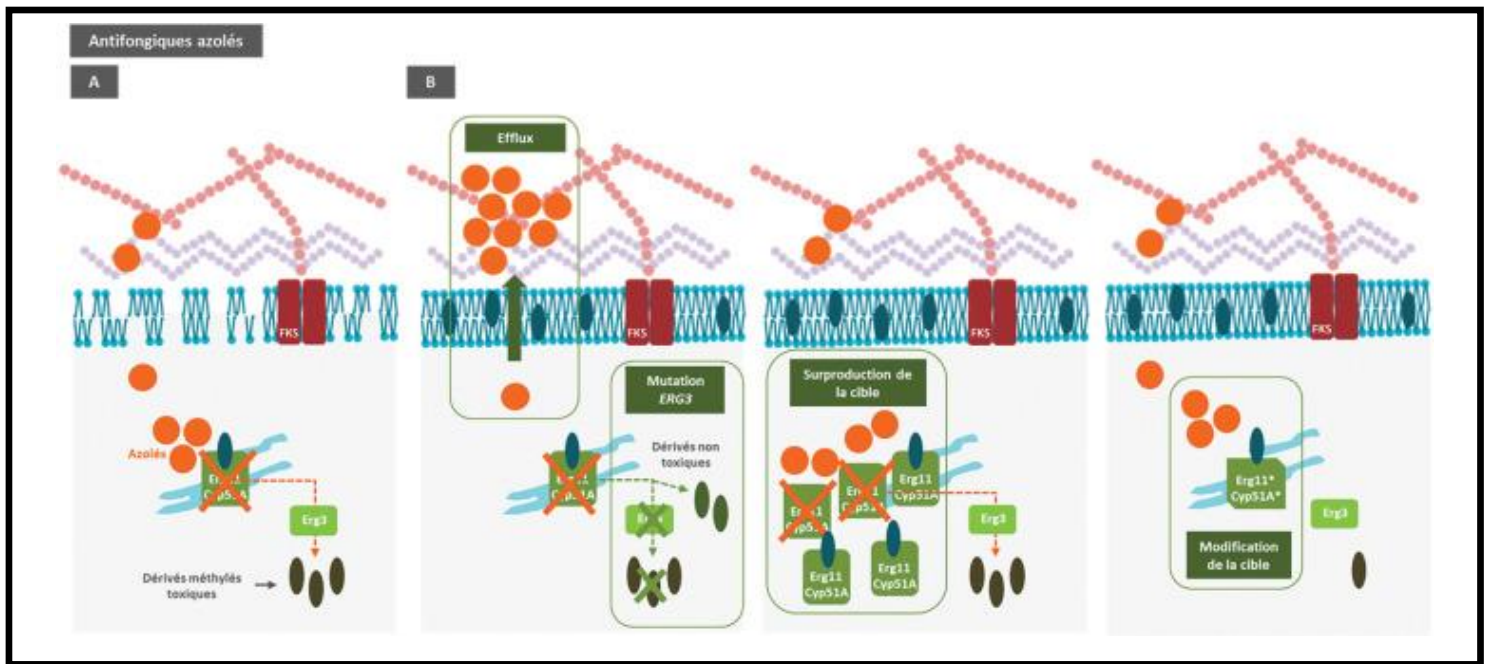


Figure 7: Mécanismes de résistance fongique aux azolés (Garnaud et Cornet, 2020)

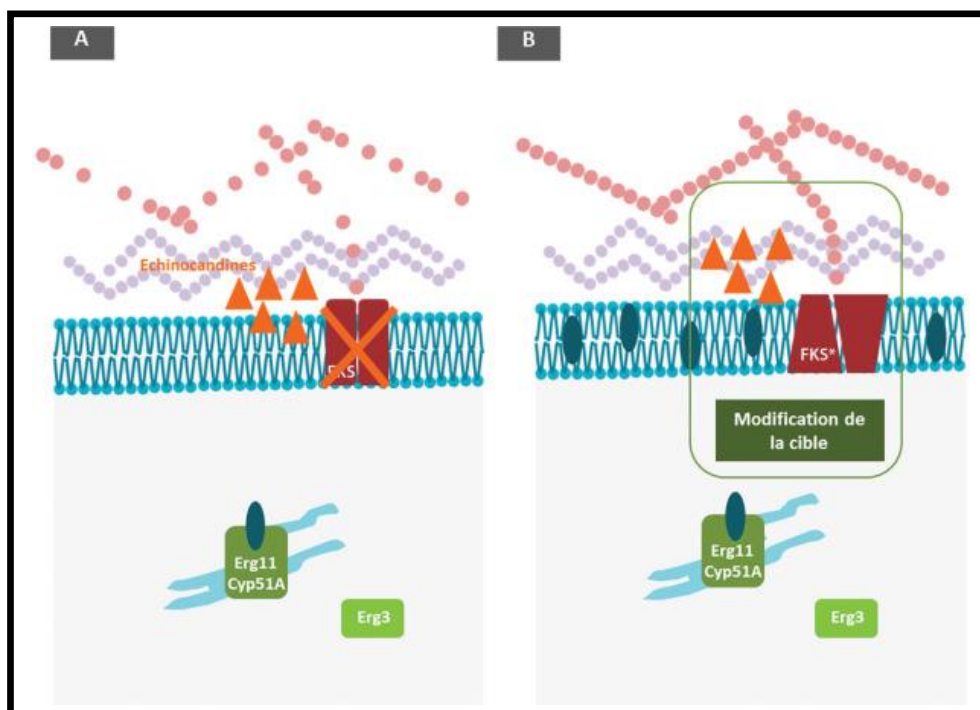


Figure 8: Mécanismes de résistance fongique aux échinocandines (Garnaud et Cornet, 2020)

Malgré de nombreuses stratégies de réplication et de propagation virales, tous les virus disposent d'un mécanisme majeur pour acquérir une résistance aux composés antiviraux et aux vaccins: la sélection mutationnelle aléatoire. L'analyse des séquences d'ADN ou d'ARN indique qu'un mutant résistant particulier peut présenter un ou plusieurs changements de base provoquant une résistance (généralement des mutations dirigées vers un site dans un contexte de type sauvage) (Vere Hodge et Field, 2010).

D'autres mutations peuvent être des changements aléatoires qui n'affectent pas spécifiquement la viabilité du virus. Par exemple, l'acide aminé codé ne change pas et des changements de base peuvent se produire sans entraîner de changements significatifs dans la structure secondaire de l'ARN. Dans les virus à ADN, ces mutations sont appelées «polymorphismes». Pour les virus à ARN à mutation rapide, le grand nombre de variantes sont appelés «quasi-espèces» (Hossain *et al.*, 2022).

Par ailleurs, un traitement antiviral à long terme favorise le développement de résistances et conduit fréquemment à l'échec de ce traitement, notamment chez les patients immunodéprimés présentant une charge virale importante et persistante. Effectivement, les premières données sur la résistance au HAdV ont été observées avec le brincidofovir (BCV). Une résistance mutationnelle a été démontrée *in vitro* en présence de concentrations croissantes de BCV, donnant naissance à cinq mutants du HAdV (Feghoul, 2017).

2.4. Conséquences

En 2013, les Centers for Disease Control (CDC) des États-Unis ont déclaré que l'humanité entrerait désormais dans une ère «post-antibiotiques» (CDC 2013). En mai 2014, l'organisation mondiale de la santé a déclaré que la crise de la RAM devenait grave (OMS, 2014).

Les maladies non mortelles se propagent également plus souvent à un plus grand nombre de personnes et mettent plus de temps à guérir. De plus, l'incidence accrue de maladies débilitantes et mortelles aura un impact sur la société humaine. La maladie a toujours été une caractéristique des sociétés humaines, mais sans le bénéfice d'antimicrobiens efficaces, l'impact futur de la maladie sur une population humaine croissante sera diversifié et significatif (Michael *et al.*, 2014).

D'une part, l'impact économique d'une augmentation du nombre de maladies infectieuses incurables sera important, puisque les personnes hautement productives seront

exclues du travail pendant une longue période, et d'autre part, le nombre de personnes souffrant augmentera, ce qui exercera une pression supplémentaire sur leurs familles et leurs communautés, et le système de santé dans son ensemble sera confronté à un déclin de la productivité des populations de la plupart des pays, avec des déclin sociaux et culturels inférieurs aux niveaux actuels. Outre ces effets cumulatifs provoqués par une morbidité accrue, l'impact potentiel d'une pandémie incurable, virulente et mortelle serait considérable (Michael *et al.*, 2014).

Mesurer l'impact de la résistance acquise aux antibiotiques chez les bactéries en termes de morbidité et de mortalité représente un enjeu majeur de santé publique. Les maladies diarrhéiques nécessitent rarement un traitement aux antibiotiques et la maladie peut être stoppée en maintenant un environnement de vie hygiénique. Cependant, les antimicrobiens largement utilisés restent la pierre angulaire de l'antibiothérapie empirique. Cette utilisation compromet l'efficacité des antibiotiques peu coûteux et disponibles et constitue un problème majeur lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire (DeJSosa *et al.*, 2009).

Les pathogènes entériques développent généralement une résistance lorsqu'ils sont exposés à des bactéries résidentes résistantes qui colonisent le tractus intestinal des humains et des animaux. Alternativement, ils peuvent acquérir une résistance provenant d'autres sources environnementales avant d'infecter l'hôte (Kon et Rai, 2016).

Plusieurs études ont montré l'émergence alarmante de résistances multiples d'importants pathogènes entériques tels qu'*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae* et *Trichophyton*, face à presque l'ensemble des antibiotiques couramment utilisés. Il est donc important d'inverser cette équation (Kon et Rai, 2016).

Les infections résistantes aux antibiotiques sont associées à une durée d'hospitalisation deux fois plus longue, à un taux de mortalité deux fois plus élevé, à une efficacité réduite du traitement et à une morbidité accrue par rapport aux infections sensibles aux médicaments. Les taux sont susceptibles de doubler, ce qui pourrait entraîner une augmentation des coûts (Kon et Rai, 2016).

Le pathogène *Salmonella typhi* est à l'origine d'environ 21,7 millions de maladies dans le monde. De plus, une résistance à l'azithromycine a été trouvée dans près de 25 souches de *Campylobacter* testées. Chaque année, *Vibrio cholerae* provoque des maladies chez environ 3 à 5 millions de personnes dans le monde et plus de 100 000 décès. En effet, une résistance aux

tétracyclines et à d'autres agents antimicrobiens a été démontrée chez *V. cholerae* dans des contextes endémiques et épidémiques de choléra. Un facteur de risque possible de RAM est l'utilisation généralisée d'antibiotiques, y compris leur distribution massive à des fins prophylactiques chez les individus asymptomatiques (Kon et Rai, 2016).

De nouvelles stratégies doivent être envisagées à fin de confronter et pallier le problème de l'émergence du phénomène de résistance aux traitements antimicrobiens ainsi que l'émergence des souches résistantes visant à trouver une nouvelle source d'agents antimicrobiens tels que les plantes médicinales.

Partie 2

Chapitre 1

Plantes médicinales et infections entériques microbiennes

1. Introduction

La phytothérapie, étymologiquement, vient des mots grecs « phyton », signifiant plante et « therapeia », signifiant traitement. La phytothérapie est l'utilisation des plantes à des fins thérapeutiques. Les plantes médicinales sont utilisées dans des pratiques de la médecine traditionnelle établies depuis l'antiquité et dans plusieurs pays (Leite *et al.*, 2021).

La médecine traditionnelle est la somme totale des pratiques fondées sur des théories, de croyances et expériences de différentes cultures et époques. Elles sont souvent inexplicables et utilisées pour maintenir et améliorer la santé, ainsi que dans la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. L'organisation mondiale de la santé a établi des directives définitives concernant la méthodologie de la recherche clinique et l'évaluation de l'efficacité de la médecine traditionnelle (Castronovo *et al.*, 2021).

L'étude des plantes médicinales a permis de déterminer les mécanismes d'action régissant les propriétés thérapeutiques concédées par l'usage traditionnel, et a également ouvert la voie à l'utilisation de produits d'extraction ou de synthèse. Ces derniers révèlent une activité à la fois plus importante et reproductible, là où les plantes médicinales avaient pu présenter de plus grandes variabilités d'efficacité qualitativement et quantitativement (Kon et Rai, 2016).

En outre, les plantes médicinales en tant qu'outils thérapeutiques ont alors été peu à peu reléguées au statut de simples matières premières au profit de l'utilisation de principes actifs purifiés, héli-synthétisés ou synthétisés qui sont dans la plupart du temps des métabolites secondaires. Ces derniers représentent une source inexploitée d'antimicrobiens efficaces et respectueux de l'environnement. Le principal avantage de l'utilisation d'antimicrobiens d'origine végétale à des fins médicales est qu'ils ne présentent aucun effet secondaire souvent associé aux produits chimiques synthétiques (Kon et Rai, 2016).

Par ailleurs, aucun rapport de résistance antimicrobienne envers ces composés phytochimiques n'a été documenté jusqu'à présent, probablement en raison de leurs multiples mécanismes d'action, qui empêchent le développement de microbes résistants. En effet, ils peuvent également jouer un rôle important contre l'insurrection de la résistance aux antibiotiques à la fois directement pour leurs activités antimicrobiennes (par exemple, activité antibactérienne, antivirale, antifongique et antiparasitaire) et indirectement en réduisant la

résistance contre les antibiotiques (Castronovo *et al.*, 2021). Alors, il s'est avéré que les souches résistantes peuvent être luttées par des métabolites secondaires.

2. Principales formes d'utilisation des plantes médicinales

En phytothérapie, les plantes médicinales peuvent être utilisées en vrac ou sous forme de préparations galéniques (Gagnon *et al.*, 2010).

2.1. En vrac

Les tisanes sont préparées à partir de plantes séchées ou fraîches en vrac suivant divers modes d'utilisation (Christophe, 2014).

2.1.1. Infusion

Une infusion s'élabore généralement avec les fleurs et les feuilles de plantes, mais dans certains cas, il est possible de faire également infuser des racines et des écorces.

2.1.2. Décoction

Cette méthode s'applique essentiellement aux parties souterraines de la plante, comme les racines, et aux écorces, qui libèrent difficilement leurs principes actifs lors d'une infusion.

2.1.3. Macération

La macération consiste à faire tremper les plantes dans de l'eau froide pendant plusieurs heures.

2.1.4. Digestion

La digestion se réalise en recouvrant la drogue végétale d'eau froide et porter le tout à une température supérieure à la température ambiante, mais sans attendre l'ébullition, et ce pendant 1 à 5 heures.

2.1.5. Infusion à l'huile froide

Cette technique consiste à remplir de plantes un grand bocal en verre, puis à les couvrir d'huile (Nogaret-Ehrhart, 2008).

2.1.6. Infusion à l'huile chaude

Pour fabriquer des crèmes, des onguents, ou des huiles de massage, les herbes peuvent être infusées dans de l'huile chaude (Nogaret-Ehrhart, 2008).

2.2. Formes galéniques

Parmi les différentes formes galéniques utilisées en phytothérapie figurent les poudres, les extraits, les teintures, les alcoolatures, les alcoolats, les macérâts glycérinés et les suspensions intégrales de plantes fraîches.

2.2.1. Les poudre

Elles sont obtenues à partir de plantes séchées servant notamment à la fabrication de teintures, de gélules ou de comprimés (Sęczyk *et al.*, 2024).

2.2.2. Les extraits végétaux

Selon la 8ème édition de la Pharmacopée Européenne, les extraits végétaux sont définis comme étant des préparations liquides, de consistance semi-solide (extraits mous ou fermes et oléorésines) ou solides (extraits secs), obtenus à partir de drogues végétales généralement à l'état sec. Ils sont obtenus en utilisant de l'alcool ou un mélange d'eau et d'alcool (Christophe, 2014).

2.2.3. Les teintures

Elles sont obtenues par action dissolvante de l'alcool sur des plantes sèches, tandis que les alcoolatures (ou teintures mères) sont obtenues par action dissolvante de l'alcool sur des plantes fraîches (Jaafreh *et al.*, 2019; Di Vito *et al.*, 2020).

2.2.4. Les alcoolats

Ils sont obtenus en distillant de l'alcool en présence de substances aromatiques (Deschamps, 1868).

2.2.5. Les macérâts glycérinés

Ils sont élaborés à partir des bourgeons, des jeunes pousses, des racines les plus fines et d'autres tissus végétaux, broyés à l'état frais et mis à macérer dans un mélange d'eau, d'alcool et de glycérine (Létard *et al.*, 2015).

2.2.6. Des suspensions intégrales de plantes fraîches

Il faut congeler des plantes dans l'azote liquide, moins de 24 heures après leur récolte, puis les broyer finement et les mettre en suspension dans l'alcool à 30°. Ce procédé permet de préserver l'intégralité des principes actifs de plantes (Christophe, 2014).

A fin d'étudier les substances bioactives, une méthodologie structurée se déroule en diverses étapes (Figure 9).

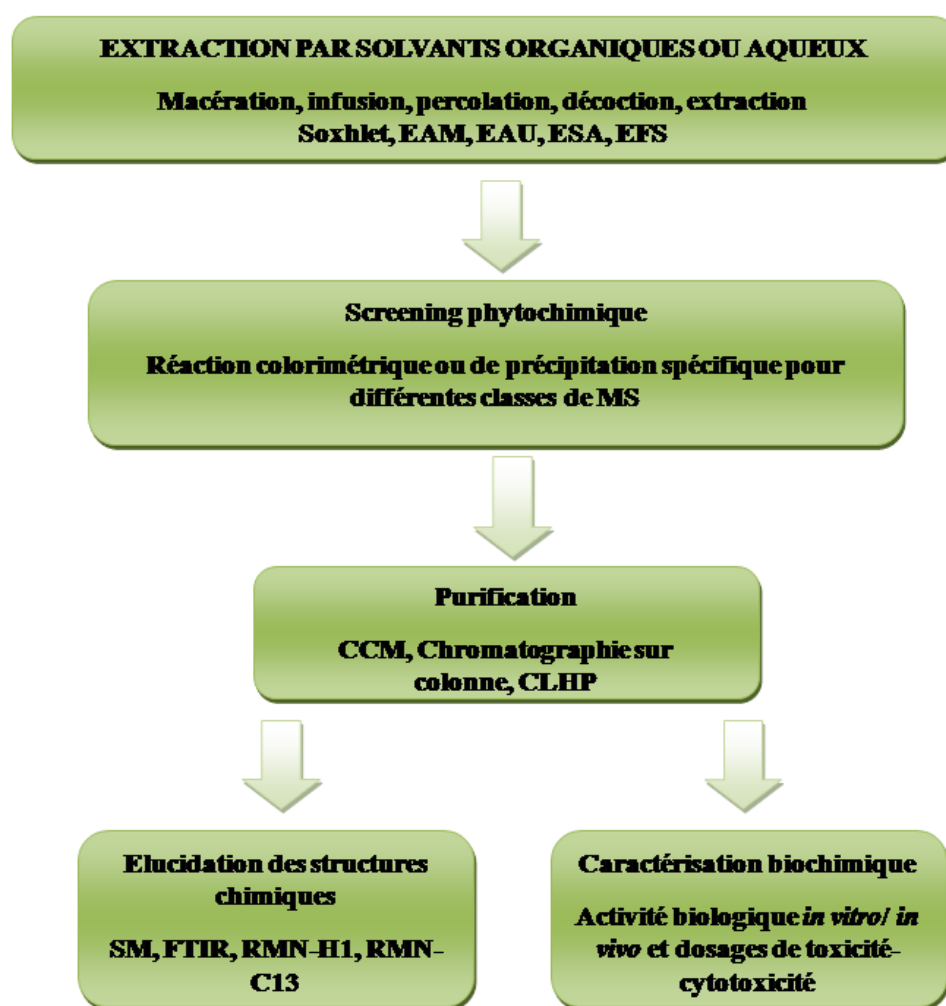


Figure 9: Méthodologie de l'étude des substances bioactives (métabolites secondaires) (Mera *et al.*, 2019)

EAM: Extraction assistée par micro onde, EAU: Extraction assistée par ultrasons, EAS: Extraction accélérée par solvant, EFS: Extraction par fluide supercritique, CCM: Chromatographie sur couche mince, CLHP: Chromatographie liquide haute performance, SM: Spectrométrie de masse, FTIR: Fourier transformer la spectroscopie infrarouge, RMN-H1: Résonance magnétique nucléaire de proton, RN-C13: Résonance magnétique nucléaire de carbone

Ces produits à structure chimique souvent complexe sont très dispersés et très variés selon les espèces. Ils pourraient jouer un rôle dans la défense contre les herbivores, et dans les relations entre les plantes et leur environnement (Welte et Gould, 2017; Kopcewicz *et al.*, 2021).

Les extraits de plantes sont depuis longtemps utilisés comme compléments alimentaires, exhausteurs de goût et conservateurs alimentaires pour conserver les aliments et favoriser une bonne santé. De plus, la phytothérapie et la médecine alternative ont utilisé des composants à base de plantes pour traiter diverses maladies (Kenedy et Wightman, 2011; Naboulsi *et al.*, 2018).

Les métabolites secondaires offrent actuellement une variété de médicaments hautement bénéfiques qui sont nécessaires pour traiter des conditions telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, ainsi que les infections bactériennes et fongiques. De nombreuses données suggèrent que les thérapies à base de métabolites secondaires qui ont été soigneusement explorées et administrées correctement sont non seulement sûres mais aussi efficaces (Kenedy et Wightman, 2011; Naboulsi *et al.*, 2018).

Ces phytoconstituants compris dans les plantes médicinales favorisent une variété de processus physiologiques et biochimiques dans le corps humain. Ce sont des composés non nutritifs utilisés pour traiter certaines maladies infectieuses. De plus, ils offrent des qualités préventives contre les maladies (Kenedy et Wightman, 2011; Naboulsi *et al.*, 2018).

De nombreux composés actifs de plantes médicinales ont été découverts grâce aux améliorations des techniques phytochimiques et sont maintenant utilisés comme médicaments importants dans les systèmes médicaux modernes. La majorité de l'activité pharmacologique d'une plante médicinale se trouve dans ses métabolites secondaires, qui sont généralement moins abondants que les composants primaires comme les glucides, les protéines et les lipides (Mickymaray, 2019).

Selon de nombreux experts et professionnels de la santé, le développement de la résistance aux antibiotiques synthétiques chez les bactéries est une préoccupation majeure pour la médecine moderne et l'industrie pharmaceutique. Une méthode utilisée pour lutter contre la résistance aux médicaments est la création de tous nouveaux médicaments contre les infections bactériennes. Cette stratégie comprend la recherche de nouveaux métabolites

secondaires pharmacologiquement actifs, comme de nouveaux antibiotiques pour une application pharmaceutique.

Par ailleurs, le développement des techniques biotechnologiques permet de produire à moindre coût de végétation riche en métabolites secondaires, tels que des plantes médicinales ou des champignons, facilitant considérablement la fabrication en masse de futurs médicaments pour améliorer la santé humaine (Nawrot-Chorabik *et al.*, 2022). Plusieurs métabolites secondaires sont issus de différentes plantes médicinales, les majeures familles de ces phytoconstituants sont regroupées dans la figure 10.

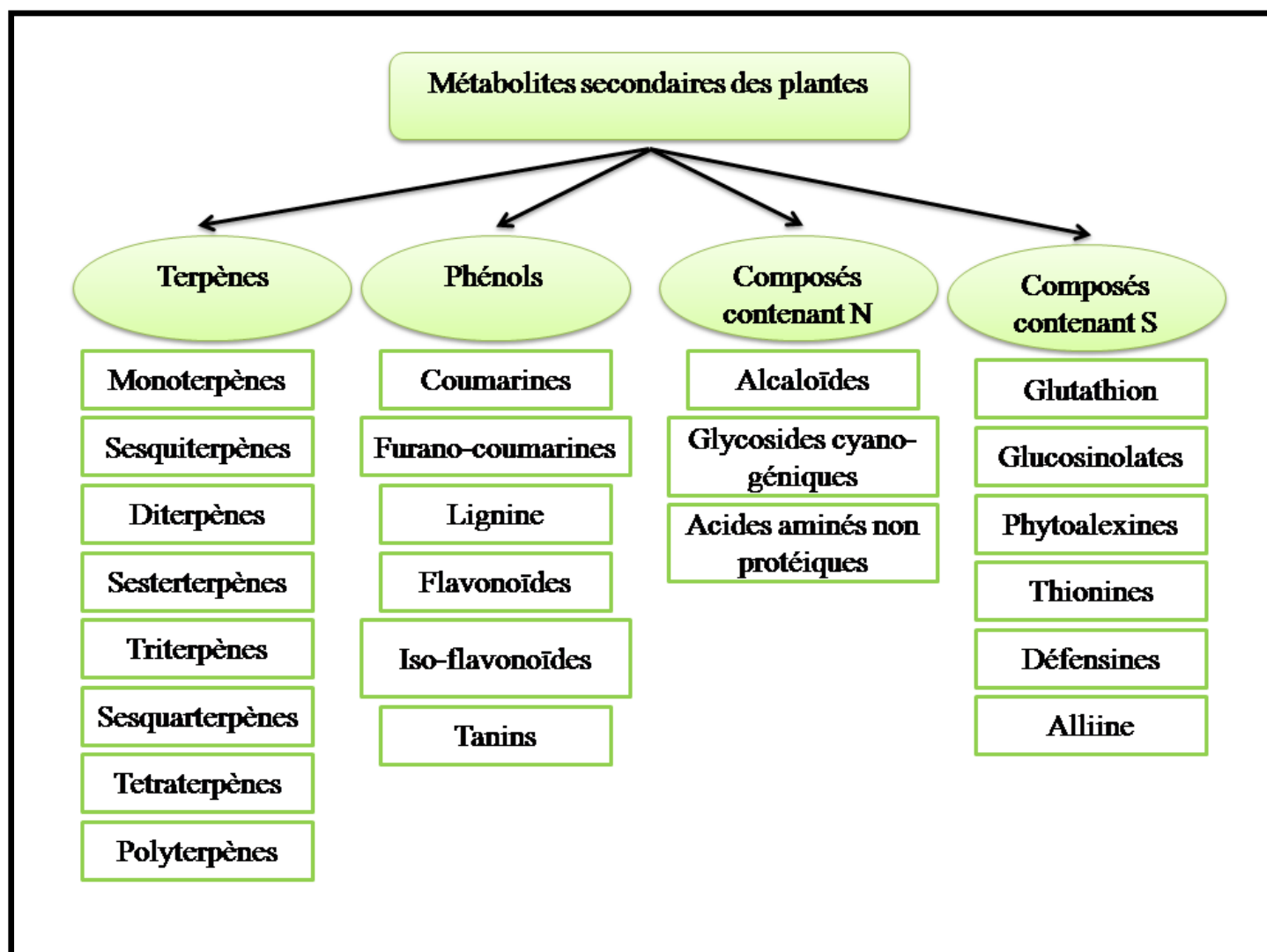


Figure 10: Grandes classes des métabolites secondaires (Twaij et Hasan, 2022)
N: azote; S: soufre

3.1. Métabolites secondaires à effet antimicrobien

L'activité antimicrobienne des plantes médicinales est souvent attribuée à leurs métabolites secondaires. Ces composés peuvent être utilisés pour créer de nouveaux agents antibactériens et antifongiques sans danger pour les humains (Nawrot-Chorabik *et al.*, 2022).

Les métabolites secondaires à grand potentiel antimicrobien comprennent les flavonoïdes (flavones, flavonols, flavanols, isoflavones, anthocyanes), les acides phénoliques (acides hydroxybenzoïque et hydroxycinnamique), les stilbènes, les lignanes,

les quinones, les tanins, les coumarines (coumarines simples), les terpénoïdes (sesquiterpènes, lactones, diterpènes, triterpènes, polyterpènes), les alcaloïdes, les glycosides, les saponines, les lectines, les stéroïdes et les peptides (Mickymaray, 2019).

3.2. Mécanismes d'action

Les plantes médicinales sont des sources importantes de métabolites secondaires ayant de forts effets antimicrobiens, comme le démontrent plusieurs tests *in vitro* (Mickymaray *et al.*, 2016; Dewapriya *et al.*, 2018; Casciaro *et al.*, 2019). Ces antibiotiques de faible poids moléculaire fournis par les plantes peuvent être divisés en deux catégories: les phytoalexines (généralement des antioxydants, synthétisés *de novo* par les plantes en réponse à des infections microbiennes) et les phytoalexines (impliquées dans les effets inhibiteurs microbiens) (Sukalingam *et al.*, 2017; Sukalingam *et al.*, 2018).

Les métabolites secondaires antimicrobiens des plantes sont généralement divisés en trois grandes catégories: les composés phénoliques, les terpènes et les alcaloïdes. De nombreuses études ont démontré l'activité antimicrobienne des extraits de plantes et de leurs composés actifs, avec le potentiel de favoriser la rupture et la lyse de la paroi cellulaire, d'induire la production d'espèces réactives de l'oxygène, de prévenir la formation de biofilm, d'empêcher la construction de la paroi cellulaire, la réplication de l'ADN microbien, la synthèse d'énergie et le transfert de toxines bactériennes à l'hôte. De plus, ces composés préviennent la résistance aux antimicrobiens et les synergies aux antibiotique tuant finalement les micro-organismes pathogènes (Kuate *et al.*, 2011; Awolola *et al.*, 2014; Ganesan et Xu, 2017; Górniak *et al.*, 2018).

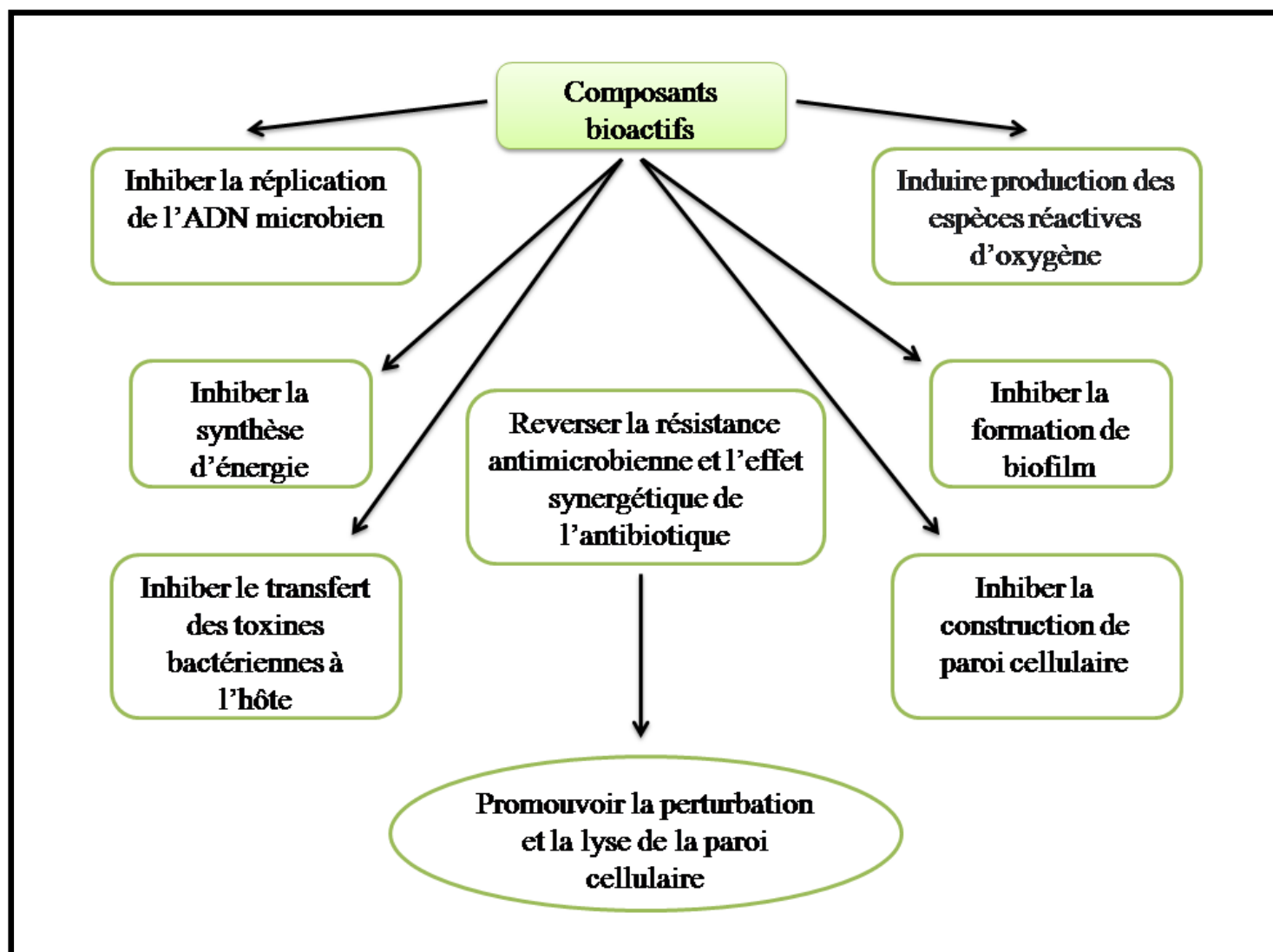


Figure 11: Différents modes d'action des métabolites secondaires antimicrobiens (Mickymaray, 2019)

3.2.1. Promouvoir la perturbation et la lyse de la paroi cellulaire

Les composés phénoliques sont une famille de cycles aromatiques constitués d'un groupe fonctionnel hydroxyle (-OH) et seraient absolument toxiques pour les micro-organismes, bien que l'augmentation des réactions d'hydroxylation conduise à la lyse des cellules microbiennes (Ganesan et Xu, 2018).

Contrairement aux quinones, qui possèdent un cycle aromatique et deux molécules cétoniques, les quinones peuvent former des complexes irréversibles avec des acides aminés nucléophiles, ce qui leur confère de meilleures propriétés antimicrobiennes. Ils ciblent

généralement les adhésines de la surface des cellules microbiennes, les peptides liés à la membrane, les enzymes et, finalement, lysent les micro-organismes (Ganesan et Xu, 2017).

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques hydroxylés qui sont également capables de se lier aux parois cellulaires et de perturber les membranes microbiennes (Ganesan et Xu, 2017). Les flavonoïdes très actifs, tels que la quercétine, la rutine, la naringénine, la sophora flavanone, le tiroside et la 2,4,6-trihydroxy-30-méthylchalcone, réduisent l'épaisseur et la fluidité de la bicouche lipidique, augmentent la perméabilité membranaire, soutenant la fuite de protéines intracellulaires et d'ions chez *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus mutans* (Tsuchiya et Inuma 2000; Sanver *et al.*, 2016). De plus, ils contribuent aux effets synergiques avec l'ampicilline et la tétracycline (Stepanović *et al.*, 2003).

D'autres flavonoïdes actifs comprennent l'acacétine, l'apigénine, la morine et la rhamnétine, qui conduisent à l'affaiblissement de la paroi cellulaire bactérienne par désorganisation et désorientation de la bicouche lipidique, favorisant finalement la fuite des vésicules (Ollila *et al.*, 2002 ; Matijašević *et al.*, 2016). Le flavonoïde synthétique lipophile 3-arylène s'est révélé très actif contre *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Enterococcus faecalis*, car l'agrégation des cellules bactériennes affecte l'intégrité de la paroi cellulaire en raison de la perturbation du biofilm (Budzyńska *et al.*, 2011).

Le tanin est une autre substance phénolique polymère qui a un goût astringent et est capable d'inactiver les adhésines microbiennes, les enzymes et les systèmes de transport membranaire (Ganesan *et al.*, 2017; Ganesan et Xu, 2017). Les coumarines sont des benzo- α -pyrones connues pour stimuler les macrophages et peuvent avoir des effets délétères sur l'infection (Krishna *et al.*, 2018; Fotso *et al.*, 2019).

Les terpènes sont des composés organiques contenant des sous-unités isoprène qui perturbent les membranes microbiennes (Guimarães *et al.*, 2019; Moghrovyán *et al.*, 2019). Le thymol, l'eugénol, le cinnamaldéhyde, la carvone et le carvacrol brisent la membrane externe de diverses bactéries à Gram négatif, libérant des lipopolysaccharides et augmentant la perméabilité (Lambert *et al.*, 2001; F. Silva et Fernand, 2010).

3.2.2. Inhibition de la formation de biofilm

La principale caractéristique des bactéries formatrices de biofilms est souvent une résistance aux médicaments antimicrobiens 100 à 1 000 fois plus élevée, associée à leur forme planctonique habituelle (Kahaliw *et al.*, 2017). En effet, de nombreux chercheurs ont décrit comment les flavonoïdes provoquent l'agrégation de complexes multicellulaires bactériens et inhibent la croissance bactérienne lors de l'agrégation, ce qui suggère que les flavonoïdes sont de puissants composés anti-biofilm. Les flavonoïdes bioactifs, tels que la galangine, l'isovitexine, l'EGCG et la 3-O-octanoyl épicatechine, ainsi que les 5, 7 et 40-trihydroxyflavanols, induisent une pseudo-agrégation multicellulaire de *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus mutans* (Stapleton, 2004; Awolola *et al.*, 2014). En outre, la détection du quorum implique des molécules de signalisation cellulaire appelées auto-inducteurs présentes dans *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* et *Salmonella enterica* sérovar *Typhi*, qui sont d'importants régulateurs de la formation de biofilm (Vikram *et al.*, 2010).

Les substances bioactives telles que l'apigénine, le kaempférol, la quercétine et la naringénine sont de puissants antagonistes de la signalisation intercellulaire (Vikram *et al.*, 2010; Prasad *et al.*, 2014), et il a été démontré qu'elles inhibent la formation de biofilms entéro-agrégatifs chez *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* de manière dépendante de la concentration (De Souza Barboza Thiago *et al.*, 2016; Ouvang *et al.*, 2016).

En outre, la chrysine, la phlorétine, la naringénine, le kaempférol, le gallate d'épicatechine, les proanthocyanidines et l'EGCG inhibent le QS médié par la N-acyl-homosérine lactone (Ulrey *et al.*, 2014; Roy *et al.*, 2017).

Les flavonoïdes hydrophiles tels que la 6-aminoflavone, la 6-hydroxyflavone, l'apigénine, la chrysine, la daidzéine, la génistéine, l'aurinol et la phlorétine ont des effets inhibiteurs sur la formation de biofilm d'*E. coli* (Oteiza *et al.*, 2004; Vasconcelos *et al.*, 2014).

De plus, la phlorétine inhibe la formation de fimbriae chez *E. coli* en réduisant l'expression des gènes curli (csgA, csgB) et des gènes de toxines (hémolysine E, Shiga toxine 2) (Mickymaray et Alturaiki, 2018), qui peuvent inhiber la formation de biofilm. Par conséquent, la phlorétine est connue comme un composé résistant aux antibiotiques.

La pinocine, l'EGCG et les flavonoïdes prénylés améliorent la perméabilité membranaire d'*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Porphyromonas gingivalis*, ce qui est cohérent avec ses effets en tant qu'inhibiteur de la pompe à efflux et anti-formation de biofilm (Mickymaray, 2019).

3.2.3. Inhibition de la construction de la paroi cellulaire

La paroi cellulaire bactérienne est responsable de l'osmo-régulation, de la respiration, des mécanismes de transport et de la biosynthèse des lipides. Pour l'exécution de ces fonctions, l'intégrité de la membrane est très importante, et sa perturbation peut conduire directement ou indirectement à un dysfonctionnement métabolique et donc à la mort bactérienne (Reygaert, 2014).

Les catéchines attirent la bicouche lipidique des membranes cellulaires par différents mécanismes. Ces substances forment des liaisons hydrogène qui attirent les groupes de têtes polaires des lipides vers le bord de la membrane. L'épicatéchine et l'EGCG modifient les phospholipides, modifiant ainsi la structure de la membrane cellulaire. De plus, ces catéchines peuvent favoriser l'inactivation ou l'inhibition de la synthèse des enzymes intracellulaires et extracellulaires (Reygaert, 2014).

En général, l'inhibition des enzymes biosynthétiques des acides gras constitue une excellente cible pour les agents antimicrobiens afin de prévenir la croissance bactérienne, en particulier l'inhibiteur de l'enzyme clé synthase II des acides gras (FAS-II), qui est très important en tant que médicament antimicrobien. Il a été démontré que la quercétine, l'apigénine et le sakuranétine inhibent la 3-hydroxyacyl-ACP déshydratase d'*Helicobacter pylori*. De plus, la naringénine et la taxagénine inhibent la 3-cétoacyl-ACP synthase d'*Enterococcus faecalis* (Jeong *et al.*, 2009).

Les flavonoïdes tels que l'EGCG, 5, 6, 7, 40, 50- pentahydroxyflavone et 5-hydroxy-40, 7-diméthoxyflavone inhibent la malonyl CoA-acyl protéine porteuse transacylase qui régule le FAS-II bactérien (Elmasri *et al.*, 2017).

L'EGCG inhibe la 3-cétoacyl-ACP réductase et l'énoyl-ACP réductase et prévient la biosynthèse. Le quercétine, kaempférol, 4, 20, 40-trihydroxychalcone, fisétine, morine, myricétine, baicaléine, lutéoline, EGCG, butéine et isoliquirtigénine inhibent diverses enzymes impliquées dans la synthèse des acides gras, notamment le FAS-II, l'énoyl-ACP-

réductase, β -cétol-ACP réductase et β -hydroxy acyl-ACP déshydratases chez *Mycobacterium sp* (Brown *et al.*, 2007). L'EGCG, galangine, baicalein, kaempféride, DL-cyclosérine, quercétine, apigénine et le kaempféride-3-O-glucoside inhibent la synthèse du peptidoglycane, qui est un composant de la paroi cellulaire bactérienne, entraînant des dommages à la paroi cellulaire (Fujita *et al.*, 2005; Vijayakumar *et al.*, 2018).

3.2.4. Inhibition de la réplication de l'ADN procaryote

Les alcaloïdes sont des composés azotés caractérisés par leur nature alcaline qui favorise l'inhibition de la respiration cellulaire, s'intercale dans l'ADN et inhibe diverses enzymes impliquées dans la réplication, la transcription et la traduction (Vijayakumar, 2019).

Les composés bioactifs d'origine végétale tels que la quercétine, la nobiletine, la myricétine, la tangerétine, la génistéine, l'apigénine, la chrysine, le kaempférol et la 3,6,7,30,40-pentahydroxyflavone ont été reconnus comme des inhibiteurs importants de l'ADN gyrase, essentielle à la réplication de l'ADN chez les procaryotes, en particulier *Vibrio harveyi*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis* et *E. coli* (Plaper *et al.*, 2003; Wu *et al.*, 2008; Vijayakumar *et al.*, 2018).

Ces composés bioactifs se lient à la sous-unité β de la gyrase et bloquent par conséquent la poche de liaison à l'ATP, contribuant ainsi à l'activité antimicrobienne. Les composés bioactifs interviennent dans le dysfonctionnement de l'ADN gyrase, conduisant à une division cellulaire altérée et/ou à l'achèvement de la réplication chromosomique, inhibant ainsi la croissance bactérienne (Verdrengh *et al.*, 2004), ainsi que la lutéoline, la morine et la myricétine, qui inhibent les hélicases d'*E. coli* (Xu, 2001). L'hélicase est une autre enzyme de réplication importante responsable de la séparation et/ou du réarrangement de l'ADN double brin (Shadrack, 2013). De plus, la myricétine et la baicaléine sont considérées comme de puissants inhibiteurs de nombreuses ADN et ARN polymérases ainsi que des transcriptases inverses virales, inhibant ainsi la croissance bactérienne (Bhosle et Chandra, 2016). L'EGCG, la myricétine et la robinétine ont été testés comme inhibiteurs de la dihydrofolate réductase chez *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* et *E. coli* (Mickymaray, 2019). La dihydrofolate réductase est une enzyme clé pour la synthèse des anneaux purine et

pyrimidine des acides nucléiques, entraînant une réduction de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines (Raju *et al.*, 2015).

3.2.5. Inhibition de la production d'énergie

La production d'énergie ou synthèse d'ATP est la condition la plus importante pour l'existence et le développement des bactéries, car ces produits chimiques sont la principale source des systèmes vivants. Le traitement des flavonoïdes (par exemple, l'isobavachalcone et la 6-prénylapigénine avec *Staphylococcus aureus*) provoque une dépolarisation membranaire, conduisant à la lyse de la paroi cellulaire bactérienne (Kuete *et al.*, 2011). De même, les licochalcones ont inhibé la consommation d'oxygène de *Micrococcus luteus*, perturbant le système de transport des électrons et tuant finalement la bactérie (Mickymaray et Alturaiki, 2018). Des flavonoïdes tels que la baicaléine, la morine, la silibinine, la quercétine, l'isoquercétine, la quercétrine et la silymarine ont été décrits pour inhiber le système F1FO ATPase d'*E. coli* et conduit au blocage de la synthèse de l'ATP (Walker *et al.*, 2000; Chinnam *et al.*, 2010). De plus, l'EGCG, 40, 50, 5-trihydroxy-6, 7-diméthoxyflavone et les proanthocyanidines inhibent également *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* grâce à l'activité enzymatique de la F1FO ATPase, respectivement (Mickymaray, 2019).

3.2.6. Inhibition des toxines bactériennes

Les catéchines et autres flavonoïdes peuvent endommager les parois cellulaires bactériennes, entraînant l'incapacité d'excréter les toxines (Shah *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2010). Les catéchines, pinocembrine, kaempférol, EGCG, gallocatéchine gallate, kaempférol-3-O-rutinoside, génistéine, glycoside de quercétine et les proanthocyanidines neutralisent *Vibrio cholerae*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio vulnificus*, *Bacillus anthracis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Clostridium botulinum* (Cho *et al.* 2007; Ahmed *et al.* 2016).

La hyaluronidase bactérienne est une enzyme formée par des bactéries Gram-positif et des bactéries Gram-négatif. Elle affecte négativement et interagit directement avec les tissus de l'hôte, provoquant la perméabilité du tissu conjonctif et réduisant la viscosité des fluides corporels en raison de la dégradation médiée par l'hyaluronidase (Girish et Kemparaju, 2007). Des flavonoïdes tels que la myricétine et la quercétine ont été identifiés comme inhibiteurs de l'acide hyaluronique lyase chez *Streptococcus equisimilis* et *Streptococcus agalactiae* (Hertel *et al.*, 2006).

3.2.7. Inhibition des mécanismes de résistance antibactérienne

Les bactéries pathogènes reçoivent généralement la résistance à divers antibiotiques par différents mécanismes (voir partie 01 chapitre 01).

L'émodine (1,2, 8-trihydroxy-6-méthylanthraquinone) est un dérivé de l'anthraquinone qui empêche la transformation des gènes de résistance chez *Staphylococcus aureus* (Yan *et al.*, 2017). De plus, la baicaléine est un puissant inhibiteur de l'expression des gènes SOS, RecA, LexA et SACOL 1400 et prévient les mutations résistantes à la rifampicine chez *Staphylococcus aureus* (Peng *et al.*, 2011). D'autres composés phénoliques, tels que l'acide carnosique et l'acide rosmarinique, inactivent les gènes *cmeB*, *cmeF* et *cmeR* chez *Campylobacter jejuni* (Klančnik *et al.*, 2012).

3.2.8. Action antimicrobienne avec génération d'espèces réactives de l'oxygène

Une réduction partielle de l'oxygène moléculaire peut former des espèces réactives de l'oxygène (ROS), exerçant ainsi une activité antimicrobienne et aidant l'hôte à se défendre contre diverses maladies. La méthode proposée pour l'activité antimicrobienne des catéchines implique d'augmenter la production de stress oxydatif (ROS et RNS), qui peut altérer la perméabilité membranaire et entraîner des dommages à la paroi cellulaire (Fathima et Rao, 2016). Cependant, les catéchines peuvent endommager les liposomes car elles contiennent de grandes quantités de lipides chargés négativement et sont susceptibles d'être endommagées (Cushnie *et al.*, 2008). En outre, une étude antérieure a montré que les catéchines favorisent les fuites de potassium et perturbent le système de transport membranaire du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Il a également été démontré que 3-O-octanoyl-épicatéchine acylée, un composé lipophile, donne des résultats supplémentaires en termes d'activité antibactérienne (Górniak *et al.*, 2018) (Tableau 4).

Tableau 4: Quelques métabolites secondaires à propriété antimicrobienne et leurs mécanismes d'action (Vaou *et al.*, 2021)

Nom de la plante	Classe du composé	Composé	Mécanisme d'action	Micoorganisme ciblé
<i>Rauwolfia serpentina</i>	Alcaloïdes	Reserpine	Inhibition de pompe d'efflux	<i>Staphylococcus sp.</i> , <i>Streptococcus sp.</i> , <i>Micrococcus sp.</i> ,
<i>Piper nigrum</i>		Piperine Conessine Berberine	Inhibition de pompe d'efflux Inhibition de pompe d'efflux	<i>Staphylococcus aureus</i> résistante à la méthicilline,
<i>Berberis vulgaris</i>		Tomatidine	Inhibition de synthèse de protéine et d'ADN	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i>
			Inhibition d'ATPsynthétase	<i>Listeria</i> , <i>Bacillus</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
<i>Camellia sinensis</i>	Composants phénoliques/Polyphénols	Rhamentine	Inhibition de pompe d'efflux	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Escherichia coli</i>
		Gallate d'épigallocatechine	β -ketoacyl-réductase	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Cedrus deodara</i>		Acide chebulinic	Inhibition d'ADN gyrase	<i>Staphylococcus aureus</i>
		Acide 3-p-Trans-coumaroyl-2-hydroxyquinique Apigenine	Destruction de cellule membranaire d-Alanine ligase	<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Escherichia coli</i>
<i>Ferulago campestris</i>	Coumarines	Egélinole	Inhibition d'ADNgyrase	<i>Salmonella entericatyphi</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
		Agasylline	Inhibition d'ADNgyrase	<i>Salmonella entericatyphi</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
<i>Prangos hulusii</i>		4'-sénécioiloxysthol Osthole	Inhibition d'ADNgyrase	

<i>Mesua ferrea</i>	Terpènes	Époxyde de bergamotine	Inhibition d'ADNgyrase	<i>Bacillus subtilis</i>
		Furnesol	Inhibition de pompe d'efflux	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiellapneumoniae</i> , MRSA
		(4R)-carbone		MRSA
<i>Thymus vulgaris</i>	Terpènes	Thymol	Perturbation de membrane cellulaire	<i>Staphylococcus aureus</i>
			Perturbation de membrane cellulaire	<i>Cambylobacter jejuni</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Candida albicans</i> ,
				<i>Candida glabrata</i> , <i>Candida crusei</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ,
		Carvacrol	Inhibition (H ⁺)-ATPase de membrane cellulaire,	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,
			Perturbation de membrane cellulaire	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>Fusarium oxysporum</i>
		Cinnamaldéhyde	EP inhibitor de pompe d'efflux	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhimarium</i> .
Perturbation de membrane cellulaire	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Epadosporium spp.</i> , <i>Rhizopusoryzae</i>			
Inhibition de pompe d'efflux				
Perturbation de membrane cellulaire	<i>Helicobacter pylori</i>			

4. Antimicrobiens naturels et le système immunitaire humain

Cibler l'environnement microbien pathogène et stimuler les défenses immunitaires innées de l'hôte sont des stratégies émergentes pour prévenir et résoudre les infections face à une vaste gamme de micro-organismes (bactériennes, virales et fongiques) à l'aide d'immuno-modulateurs. Des molécules qui induisent l'expression de peptides antimicrobiens, des antibiotiques produits naturellement par les cellules épithéliales humaines (tissus tapissant la muqueuse du corps) qui limitent la sécrétion de substances pro-inflammatoires pour maintenir l'intégrité de la muqueuse. En criblant une bibliothèque de composés naturels, trois molécules ont été identifiées à partir de plantes médicinales qui stimulent sélectivement la transcription du gène codant pour la β -défensine-3, un peptide au potentiel d'activité antimicrobienne extrêmement élevé (Sechet *et al.*, 2018).

Les plantes médicinales contenant ces molécules sont:

- *Andrographis paniculata* (roi des bitters ou chirette verte, originaire d'Inde et du Sri Lanka) est une plante utilisée pour réduire les fièvres et sa principale molécule active est le diterpénoïde labdane (l'andrographolide).
- *Rabdosia rubescens* (originaire de Chine et d'Asie de l'Est), une plante utilisée pour traiter certains cancers en inhibant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, contient un diterpénoïde purifié (l'oridonine).
- *Glycyrrhiza glabra* (la réglisse), que l'on trouve couramment en Europe et en Asie, possède des propriétés anti-inflammatoires et ses racines contiennent de l'isoliquiritigénine, un flavonoïde (Sechet *et al.*, 2018).

Après avoir traité les cellules épithéliales intestinales avec ces composés, les scientifiques ont traduit les mécanismes moléculaires soutenant l'induction de ce gène et ont démontré des capacités bactéricides et bactériostatiques améliorées contre des agents pathogènes tels que *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* et *Pseudomonas aeruginosa* (Sechet *et al.*, 2018).

Tableau 5: Plantes médicinales utilisées en médecine traditionnelle dans le traitement des infections microbiennes (Mickymaray, 2019)

Nom botanique	Famille	Partie utilisée	Gram ⁺	Gram ⁻	Champignon
<i>Barleria prionitis</i>	Acanthacées	Feuilles	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Streptococcus mutans</i> ,	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Vibrio Cholera</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Providencia</i>	
		Ecorces	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Lactobacillus sporogenes</i>	<i>Pseudomonas spp</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Candida albicans</i>
			<i>Bacillus spp.</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> ,		
<i>Adhatoda vasica</i>	Acanthacées	Feuilles	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhi</i>	
<i>Pellaea calomelanos</i>	Adiantacées	Feuilles	<i>Staphylococcus aureus</i> , methicillin-resistant,	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Microsporum canis</i>
		Rhizome	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , résistante à la méthicilline-gentamycine <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>		
<i>Sambucus australis</i>	Adoxacées	Feuilles Ecorces	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Candida albicans</i>

<i>Carpobrotus edulis</i>	Aizoacées	Feuilles	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Candida albicans</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i>
<i>Achyranthes aspera</i>	Amaranthacées	Racines Feuilles Tiges	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> ,	<i>Escherichia coli</i> , <i>Porteus vulgaris</i> , <i>Klebsiella Pneumoniae</i>	
<i>Alternanthera sessilis</i>	Amaranthacées	Feuilles	<i>S. pyogenes</i>	<i>Salmonella typhi</i>	
<i>Amaranthus caudatus</i>	Amaranthacées	Feuilles	<i>S. aureus</i> , <i>Bacillus spp.</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Porteus mirabilis</i>	

5. Plantes médicinales et résistance aux antimicrobiens

Les extraits de plantes sont couramment étudiés comme agents modificateurs de résistance (AMR) potentiels. Les AMR ont plusieurs modes d'action suggérés pour restaurer l'efficacité des antibiotiques contre les bactéries résistantes.

5.1. Mécanisme d'action

5.1.1. Action sur les sites cibles modifiés

Un processus partagé de résistance bactérienne aux antibiotiques altère les sites cibles, ce qui se manifeste dans le cas des tétracyclines, des bêta-lactamines et des glycopeptides. La résistance des espèces de *Streptococcus* aux macrolides, à la streptogramine B et au lincosamide est due à la méthylation de l' amino N-6 dans un résidu d'adénine de l'ARNr 23S (Sibanda et Okoh, 2007).

Par ailleurs, la résistance aux bêta-lactamines se manifeste en ciblant les enzymes de liaison à la pénicilline (PBP) présentes dans les parois cellulaires des bactéries. Les souches de SARM ont développé cette résistance en acquérant et exprimant le gène *mecA*, qui code pour une transpeptidase PBP2a modifiée ayant une affinité réduite pour la pénicilline (De Abreu *et al.*, 2012).

Toutefois, l'inhibition des PBP entraîne un effet thérapeutique notable assuré par certains agents, utilisés seuls ou en synergie, qui interviennent en entravant les cibles le long de la voie métabolique, déclenchant de ce fait la mort cellulaire. Certains antibiotiques présentent une efficacité supérieure contre la PBP2a, notamment les céphalosporines, le triméthoprime et les carbapénèmes. En revanche, les antibiotiques glycopeptidiques sont efficaces contre les bactéries Gram-positif qui résistent à la vancomycine et à la teicoplanine. Un autre mode d'action dont les AMR agissent en inhibant les enzymes bactériennes qui rendent les antibiotiques inefficaces. La bêta-lactamase, qui dégrade la méthicilline et ses antibiotiques proches, est l'exemple le plus fréquemment cité d'une telle inactivation (De Abreu *et al.*, 2012).

5.1.2. Inhibition des enzymes pour protéger les antibiotiques et prolonger leur effet

Un exemple de ceci est l'acide clavulanique, qui se fixe aux bêta-lactamases avec une forte affinité (De Abreu *et al.*, 2012). Ce mécanisme de résistance est aussi utilisé par les bactéries Gram négatif contre les amino-glycosides (Sibanda et Okoh, 2007). Un élément suppresseur de l'opéron bêta-lactamase chez *Staphylococcus aureus* Blal lie spécifiquement les deux zones de symétrie dyade (les opérateurs) dans la région blaZ-blaR1 située entre les gènes. Le remplacement d'une lysine au niveau N-terminal ou l'effacement de l'acide aminé 23 compromet fortement la capacité du répresseur à s'attacher à l'ADN, donc les deux bouts sont essentiels pour le fonctionnement. Le répresseur Blal présente une liaison de même affinité avec les régions en amont du gène mecA dans le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), suggérant une interaction déjà observée entre ces deux systèmes (Gregory, 1997).

5.1.3. Perméabilisations membranaires

La résistance aux antibiotiques peut se manifester chez les bactéries suite à une modification des protéines de la membrane externe, ce qui diminue la perméabilité de la membrane aux antibiotiques. Il a été rapporté ce type de résistance dans des souches qui résistent aux bêta-lactamines, aux carbapénèmes, aux tétracyclines, aux sulfamides, au chloramphénicol et aux fluoroquinolones.

Les AMR qui affectent l'intégrité de la membrane en raison de leur nature lipophile augmentent non spécifiquement la perméabilité de la membrane aux composés extracellulaires tels que les antibiotiques (De Abreu *et al.*, 2012). Il a été associé la galangine,

le kaempféride et le kaempféride-3-O-bêta-D-glucoside à l'amoxicilline et ils les ont étudiés en relation avec la résistance d'*E. coli* à l'amoxicilline. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'amoxicilline, du kaempféride-3-O-B-D-glucoside, de la galangine et du kaempféride étaient supérieures à 1 000, 500, 500 et 600 µg/ ml, respectivement. Quand l'amoxicilline a été associée à l'un de ces flavonoïdes, une synergie a été constatée. L'association de l'amoxicilline à une concentration de 10 µg/ ml et du kaempféride à 40 µg/ ml ou du kaempferide-3-O-B-D-glucoside à 50 µg/ ml a diminué le nombre de cellules bactériennes à 4×10^3 et 1×10^4 / ml suite à un traitement de six heures, respectivement. En outre, l'amoxicilline à une concentration de 10 µg/ ml et la galangine à 40 µg/ ml ont diminué le nombre de cellules à 1×10^3 en 6 heures, et ce nombre n'est pas revenu à son niveau normal après 24 h (Eumkeb *et al.*, 2010).

Quand la galangine a été combinée à l'amoxicilline, une microscopie électronique en transmission a mis en lumière un détachement de la membrane externe des cellules. L'hypothèse envisagée est une dégradation de la couche interne du peptidoglycane. De plus, certaines bactéries manifestaient des régions sans ribosomes dans le cytoplasme. Il semblait que la majorité des bactéries traitées étaient plus grandes que les cellules de référence. Il y avait une différence croissante entre l'extérieur et les membranes cytoplasmiques pour l'amoxicilline et le kaempféride ou le kaempféride-3-O-B-D-glucoside. Ces cellules ont aussi montré des altérations morphologiques au niveau de la paroi cellulaire et de leur forme. Plusieurs parois cellulaires de diverses bactéries ont été détruites (Eumkeb *et al.*, 2010).

C'est pourquoi l'amoxicilline ou les flavonoïdes pris individuellement n'ont pas réussi à altérer la perméabilité membranaire, contrairement à leurs mélanges. L'association de l'amoxicilline avec le kaempféride ou le kaempféride-3-O-B-D-glucoside s'est révélée plus efficace que celle de l'amoxicilline avec la galangine (Eumkeb *et al.*, 2010).

5.1.4. Inhibition des pompes d'efflux

Plusieurs systèmes d'efflux identifient divers composés, contribuant ainsi à la résistance aux multiples médicaments (Sibanda et Okoh, 2007; De Abreu *et al.*, 2012). Même si les systèmes d'efflux de médicaments sont exprimés de façon constitutive chez les bactéries, une exposition prolongée au substrat provoquera une majoration de leur expression (Sibanda et Okoh, 2007). Les systèmes d'efflux sont classés généralement en cinq catégories:

la superfamille des facilitateurs majeurs (SFM), la famille de la résistance-nodulation-division (RND), le groupe de résistance multi-médicaments (PRM), la cassette de liaison à l'ATP (CLA) et la famille d'extrusion multiple d'antibiotiques et de toxines (EMAT) (De Abreu *et al.*, 2012).

En règle générale, l'efflux chez les micro-organismes Gram positif s'effectue via SFM, PRM ou CLA, alors que chez les micro-organismes Gram négatif, il se fait par RND et PRM. Quelques systèmes d'efflux se sont distingués comme un facteur crucial de la résistance aux multi-médicaments. Parmi celles-ci figure la protéine NorA chez la bactérie *Staphylococcus aureus* résistant à plusieurs médicaments, qui est responsable d'au moins 10 % des souches de SARM (De Abreu *et al.*, 2012). Ce microorganisme possède également d'autres systèmes d'efflux actifs, à savoir MsrA qui s'oppose aux macrolides et TetK qui résiste à la tétracycline. Le BMR chez *Bacillus subtilis* est actif contre la tétracycline (De Abreu *et al.*, 2012) ainsi que le MexAB-OprM chez *Pseudomonas aeruginosa* est le mécanisme sous-jacent qui lui permet de résister aux bêta-lactamines, tétracyclines, triméthoprim et quinolones; il fait partie de la famille RND (Sibanda et Okoh, 2007; De Abreu *et al.*, 2012). De même, AcrAB-TolC, un membre de la famille RND chez les *Enterobacteriaceae*, est responsable de la résistance aux tétracyclines, au chloramphénicol et aux fluoroquinolones (De Abreu *et al.*, 2012). Les AMR répondent en inhibant l'efflux des pompes pour restaurer la sensibilité aux antibiotiques, et par une autre méthode qui consiste à synthétiser des analogues d'antibiotiques que les systèmes d'efflux ne parviennent pas à identifier (De Abreu *et al.*, 2012).

L'elacridar (GG918), un inhibiteur d'efflux récemment développé, est un composé synthétique qui s'est montré aussi efficace que la réserpine (un alcaloïde) dans l'augmentation de l'efficacité antibiotique de la norfloxacin et de la ciprofloxacine contre la bactérie *Staphylococcus aureus*. Dans une lignée présentant une surexpression de NorA SA-1199B, le GG918 a été capable de diminuer les CMI des fluoroquinolones de 4 à 8 fois. Ces effets ont été observés dans le SA-K2068 qui exprime un efflux lié à la pompe, distinct de NorA. Il a également été observé que le GG918 et la réserpine peuvent réduire les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de 2 à 4 fois chez les souches témoins sensibles aux fluoroquinolones, ainsi que dans celles exprimant MsrA et TetK, ce qui suggère une inhibition de pompes pour lesquelles la norfloxacin et la ciprofloxacine sont des substrats (Gibbons *et al.*, 2003).

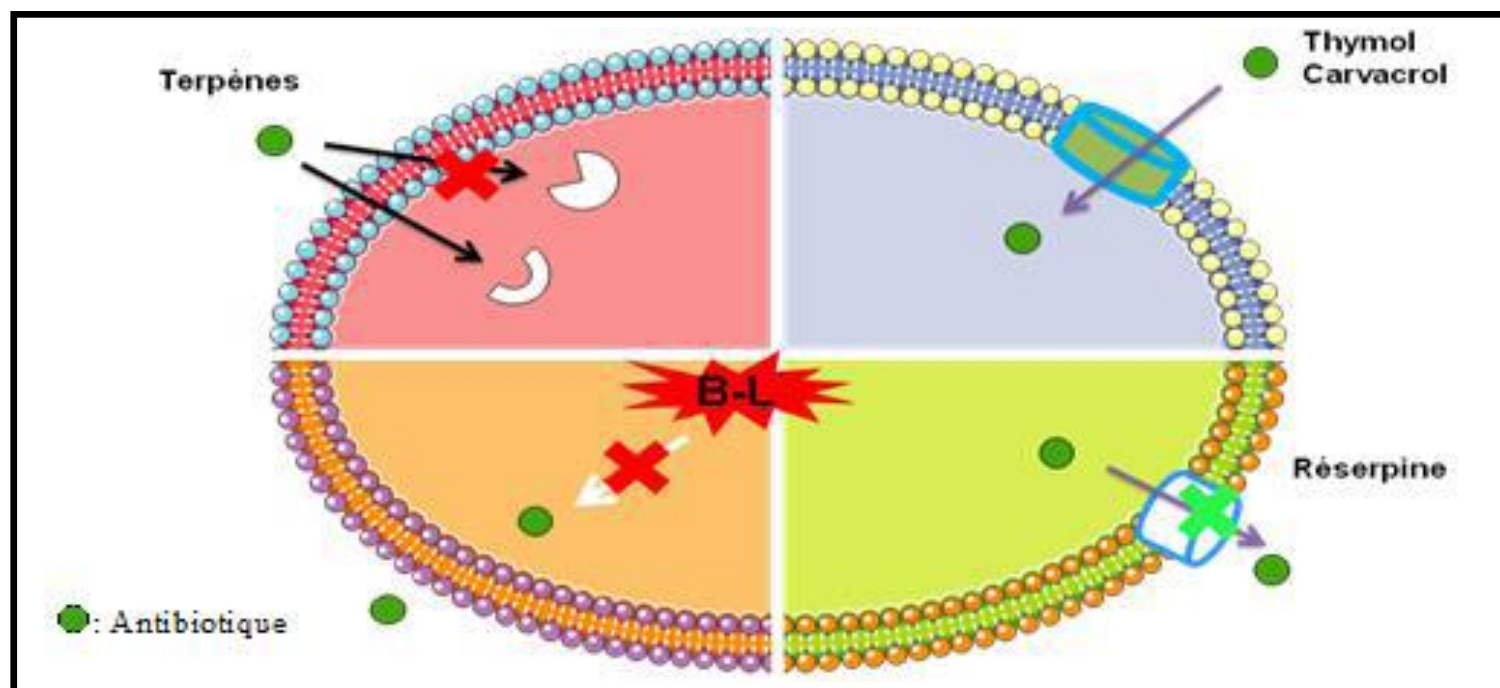


Figure 12: Rôle de quelques composés bioactifs (métabolites secondaires) dans la résistance

6. Applications des métabolites secondaires dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens

L'antibiorésistance est un enjeu complexe principalement causé par l'abus d'antimicrobiens dans les domaines médical, agricole et alimentaire. Explorer des options autres que les antibiotiques dans ces secteurs pourrait diminuer la sélection de phénotypes résistants chez les microbes, ce qui permettrait de gérer l'évolution de la résistance. La chimiothérapie antimicrobienne est un pilier essentiel dans le traitement des infections microbiennes en médecine humaine et vétérinaire. Toutefois, face à l'accroissement de la résistance des microbes, l'emploi d'antibiotiques pour une thérapie efficace s'avère de plus en plus complexe. Il faut trouver des substituts antimicrobiens capables de compléter, diminuer ou remplacer les antibiotiques en usage, sans nuire à la santé de l'hôte.

L'utilisation d'antimicrobiens issus de plantes est une approche viable grâce à leurs multiples effets pharmacologiques. Les composés phytochimiques et les extraits de plantes présentent un potentiel encourageant pour des applications thérapeutiques contre les bactéries résistantes (Kumar et Pandey, 2013).

6.1. Augmentation de la sensibilité des microbes résistants aux antimicrobiens

L'efficacité des antimicrobiens d'origine végétale a été examinée pour renverser les résistances médicamenteuses chez les microbes pathogènes et accroître leur sensibilité aux antimicrobiens actuellement en usage (Aiyegoro et Okoh, 2009).

6.1.1. Chez les Enterobactériacées

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de certains métabolites secondaires pour renforcer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques (Brehm-Stecher, 2013). Les scientifiques ont noté que des concentrations faibles de sesquiterpènes (comme le nérolidol, l'apritone et le bisabolol) amplifiaient la sensibilité des *Escherichia coli* résistants à la ciprofloxacine, à la clindamycine, à la vancomycine et à la tétracycline. Dans le même ordre d'idées, Dickson et ses collaborateurs ont constaté que les extraits de *Mezoneuron benthamianum*, *Securinegavirosa* et *Microglossapyrifolia* augmentaient la sensibilité des souches résistantes à la norfloxacine telles que *Salmonella* sp, *Klebsiella* sp et *Pseudomonas aeruginosa* (Dickson *et al.*, 2006).

En outre, l'association d'extraits de racines et de graines de *Peganum harmala* avec la novobiocine a démontré un effet synergique contre *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (Darabpour *et al.*, 2011). L'association de ces extraits avec la colistine a révélé une puissante action antibactérienne même contre les souches d'*E. coli* et de *Listeria monocytogenes* résistantes à la colistine (Darabpour *et al.*, 2011).

Selon une autre recherche, le géraniol dérivé de l'extrait d'*Helichrysum italicum* a renforcé l'efficacité antimicrobienne des quinolones, du chloramphénicol et des β -lactamines face aux agents pathogènes multi-résistants (Lorenzi *et al.*, 2009). Un effet synergique comparable a été noté entre les antibiotiques et les métabolites secondaires dérivés de *Camellia sinensis* (Aqil *et al.*, 2005; Kondo *et al.*, 2005), *Caesalpinia spinosa* (Chan *et al.*, 2011), *Scutellaria baicalensis* et l'huile de *Croton zehntneri* (Rodrigues *et al.*, 2009).

6.1.2. Chez *Clostridium difficile*

Il existe peu d'études qui ont examiné l'impact des métabolites secondaires sur la résistance aux antibiotiques ou les caractéristiques de virulence de *Clostridium difficile*. Selon une recherche, il a été observé que le carvacrol et le trans-cinnamaldéhyde diminuaient la production et la cytotoxicité de *Clostridium difficile* en laboratoire (Mooyottu *et al.*, 2014).

6.2. Effets sur les mécanismes de résistance chez les microbes

L'aptitude des métabolites secondaires à renforcer la sensibilité des micro-organismes aux antibiotiques pourrait résulter de leur capacité à ajuster les mécanismes de résistance aux médicaments chez ces micro-organismes. Les microbes utilisent principalement trois stratégies pour résister aux antibiotiques: l'inhibition des pompes à efflux (Nikaido, 1994), la modification des sites d'action des antibiotiques (Spratt, 1994) et la décomposition enzymatique des agents antimicrobiens (Davies, 1994). Les pompes efflux diminuent l'accumulation de médicaments dans le cytoplasme en transférant les composés de la membrane interne vers l'espace péri-plasmique ou directement vers le milieu extérieur.

Dans les microbes Gram positif, les principales pompes d'efflux appartiennent à la classe PRM (Alvarez-Ortega, 2013). Cependant, pour les microbes Gram négatif, la famille RND qui crée un passage efficace entre la membrane interne et l'espace péri-plasmique, ainsi que les pompes AcrAb-TolC, contribuent à l'éjection des composés antimicrobiens (Horiyama, 2010; Alvarez-Ortega, 2013).

De nombreuses recherches ont démontré l'efficacité des antimicrobiens issus des plantes pour diminuer l'activité de la pompe à efflux des bactéries Gram positif et Gram négatif (Piddock, 2006; Chérigo *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2008; Holler *et al.*, 2012). Selon une recherche, cinq composés dérivés de plantes (à savoir, le trans-cinnamaldéhyde, le carvacrol, le thymol, l'eugénol et l'acide β -résorcylique) accroissent la sensibilité de *Salmonella typhimurium* DT104 à cinq antibiotiques (Johnny *et al.*, 2010).

De plus, le trans-cinnamaldéhyde et le thymol à des concentrations sous-inhibitrices ont diminué l'expression des gènes responsables de la résistance à l'ampicilline (blaPSE), au chloramphénicol (floR), à la streptomycine (aadA2), au sulfaméthoxazole (sul1), à la tétracycline (tetG) ainsi que les gènes d'invasion (hilA, hilD, invF, fliZ et ygiX) (Kon et Rai, 2016).

Comme l'interaction entre des antibiotiques particuliers et la pompe d'efflux AcrAB-TolC joue un rôle majeur dans le mécanisme de résistance de *Salmonella typhimurium* DT104, il est possible que les composés végétaux précédemment cités modifient ces pompes d'efflux afin d'accroître la sensibilité du pathogène aux antibiotiques (Quinn *et al.*, 2006). La β -lactamase est une enzyme générée par des micro-organismes qui ont développé une résistance aux médicaments, leur conférant ainsi une résistance aux antibiotiques de la famille

des β -lactamines (Frère, 1995). Plusieurs composés végétaux qui exercent un effet inhibiteur sur les β -lactamases ont été identifiés (Jimenez-Valera *et al.*, 1987). *Garcinia lucida* et *Bridelia micrantha*, deux plantes médicinales présentes au Cameroun, ont montré une activité anti- β -lactamase significative due à des extraits de ces dernières (Gangoué-Piéboji *et al.*, 2007). De même, une activité anti-pénicillinase a été notée dans l'EGCG. Ce dernier s'est révélé être capable d'accroître la sensibilité de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline et de renforcer l'efficacité antimicrobienne de l'ampicilline et du sulbactam contre le SARM (Zhao *et al.*, 2002).

Quelques extraits de polyphénols ont été identifiés comme étant capables d'inhiber la diarrhée provoquée par les entérotoxines thermolabiles (Verhelst, 2013). Les alcaloïdes possèdent principalement des caractéristiques antimicrobiennes en s'insérant dans la membrane cellulaire et l'ADN des bactéries. La quinine, un alcaloïde présent dans l'écorce des arbres de quinquina, est utilisée comme remède contre le paludisme (Aiyegoro et Okoh, 2009). La papavérine, un alcaloïde benzylisoquinoline, exerce une puissante action inhibitrice sur la réplication du cytomégalovirus, du virus de l'immunodéficience humaine et du virus de la rougeole (Aiyegoro et Okoh, 2009).

Tableau 6: Plantes médicinales à effet antimicrobien contre les bactéries multi-résistantes
(Jubair *et al.*, 2021)

Plante	Partie	Composant actif	Mécanisme d'action	Microorganisme
<i>Alkanna tinctoria</i>	Feuilles	Alcaloïdes Flavonoïdes Glucides	/	SARM, <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Rhazya stricta</i>	Feuilles	Alcaloïdes	Perturbation de membrane cellulaire	SARM, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , ERV
<i>Holarrhena antidysenterica</i>		Alcaloïde Conessine	Inhibition de pompe à efflux	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Allium sativum</i>	Fruit	Allicine	/	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Oxalis corniculata</i>	Feuilles	/	/	<i>Salmonella typhi</i> multi-résistante, <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Coula edulis</i>	Fruits	Alcaloïdes, Flavonoïdes, Saponines, Glycosides cardiaques	Inhibition de pompe à efflux	<i>Escherichia coli</i>
<i>Mangifera indica</i>	Ecorces	Caroténoïdes Tannins Catéchine Polyphénols	Inhibition de pompe à efflux	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrus sinensis</i>	Pelures	Polyphénols, Catéchine, Glucides	Inhibition de pompe à efflux	<i>Escherichia coli</i>
<i>Moringa oleifera</i>	Feuilles	Alcaloïdes, Polyphénols, Flavonoïdes Anthraquinones Coumarine Tannins, Saponines Terpènes, Stérols	/	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i>
<i>Matricaria recutita</i>	Fleurs	/	/	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Escherichia coli</i>

SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline; ERV: Entérocoque résistant à la vancomycine

Les antimicrobiens issus de plantes médicinales sont naturels, durables et plus sûrs que les alternatives synthétiques. Ils sont accessibles au sein des communautés locales, économiques, simples à administrer et ont le potentiel d'apporter des bénéfices thérapeutiques significatifs tout en offrant un traitement plus abordable. Par ailleurs, ces antimicrobiens naturels peuvent représenter une option thérapeutique bénéfique en présence de divers effets indésirables et résistance aux traitements médicamenteux (Vaou *et al.*, 2021).

Il faut mettre en évidence le potentiel de l'utilisation d'antimicrobiens naturels comme une stratégie prometteuse pour contrôler le développement de la résistance aux antimicrobiens chez les micro-organismes.

Bien que leur innocuité, leurs effets biologiques diversifiés et leur adéquation à différentes applications favorisent l'utilisation des métabolites secondaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux caractériser leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques pour développer des agents antimicrobiens naturels, efficaces et sûrs.

Chapitre 2
Monographies de
plantes étudiées

1. *Apium graveolens* L.

1.1. Introduction

Depuis l'antiquité, les plantes médicinales ont été utilisées pour soigner des maladies courantes. Elles sont favorisées en raison de leur abondance en propriétés thérapeutiques, de leur moindre coût et de la rareté des effets secondaires négatifs.

Les plants d'*Apium* sont très appréciés dans la société contemporaine car ils constituent une alternative abordable aux médicaments chimiques coûteux qui ont souvent des effets néfastes sur la santé humaine (Salehi *et al.*, 2019).

Effectivement, l'analyse phytochimique quantitative des plantes d'*Apium* a révélé la présence d'un large éventail de composants, contenant des glucides, des alcaloïdes, des glycosides, des flavonoïdes, des saponines, des stéroïdes, des tanins et la plupart des macro et oligo-éléments, bien que les terpénoïdes soient présents en quantités faibles, voire inexistantes. Des alcools sesquiterpéniques, des acides gras et des huiles volatiles ont également été détectés, ainsi que des phénols et des furanocoumarines (Zujovic *et al.*, 2015). Cette richesse en phytoconstituants bioactifs assure une diversité de propriétés pharmacologiques de plantes d'*Apium*.

Les plantes médicinales introduisent de nouvelles sources d'agents antimicrobiens et antifongiques naturels (Shad *et al.*, 2011). Plusieurs enquêtes épidémiologiques ont montré que les effets antibactériens et antifongiques des plants d'*Apium* jouent un rôle clé dans l'inhibition de la croissance microbienne (Kooti et Daraei, 2017). De plus, de nombreuses études *in vitro* ont démontré l'activité antimicrobienne des plantes d'*Apium* (Salehi *et al.*, 2019).

Ce genre appartient à la famille des Apiacées et se compose principalement de plantes aromatiques. Il comprend environ 20 espèces de plantes à fleurs, réparties dans le monde entier. L'espèce la plus connue est le cèleri ou *Apium graveolens* L. (Salehi *et al.*, 2019).

1.2. Etude botanique de la plante

1.2.1. Systématique de la plante

Le tableau suivant représente la classification botanique classique d'*Apium graveolens* L. selon Cronquist (1981)

Tableau 7: Systématique botanique d'*Apium graveolens* L. (Cronquist, 1981)

Systématique	
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Apiales
Famille	Apiaceae
Sous-famille	Apioideae
Tribu	Apieae
Genre	<i>Apium</i>
Espèce	<i>Apium graveolens</i> L., 1753



Figure 13: La plante *Apium graveolens* L.

1.2.2. Description botanique de la plante

Le cèleri est une plante bisannuelle ramifiée aux branches épaisses et denses pouvant atteindre un mètre de longueur. Les feuilles sont triangulaires, en forme de losange ou en forme de lance, mesurant environ 5 à 50 mm de long. Les bords des feuilles sont lobés et dentés (Lim, 2015). Les tiges de cette plante sont ramifiées, humides et nervurées. La forme des racines est équestre. Les fibres racinaires s'étendent latéralement à partir de la base de la tige sur un rayon d'environ 5 à 9 cm. Les racines peuvent pénétrer jusqu'à 30 cm dans le sol. Le fruit est brun avec des rayures noires sur la couche externe, de 1 à 2 mm de diamètre, presque rond, parfumé, schizocarpeux, avec deux schizocarpes (Rastogi *et al.*, 1990). Les graines sont brunes, dentelées, oblongues, de 1,5 à 2 mm de large. Il y a une graine dans chaque carpelle, ou deux carpelles reliés au fruit. Les fleurs sont blanc verdâtre, de forme

ovale et comportent cinq pétales (Amirghofran, 2010).

Le cèleri a un arôme unique et agréable grâce à la molécule 3NB (3, n-butylphthalide) présente uniquement dans cette plante, qui est responsable de sa nature et de son odeur uniques (Gupta *et al.*, 2019). Certaines parties du cèleri sont utilisées pour aromatiser les aliments, comme les tiges, les feuilles, les oléorésines et les graines (Sowbhagya, 2014).

Le cèleri peut être cultivé toute l'année. Mars est un bon mois pour les semis et la récolte a lieu en novembre. Il pousse mieux dans les zones fraîches et légèrement chaudes. Le cèleri peut pousser dans une variété de sols, à l'exception des sols alcalins, tandis que les sols argileux et gorgés d'eau sont favorables à sa culture. Cette plante réagit de manière très sensible au sol, le seuil de pH du sol doit donc être compris entre 5 et 7 (Fazal et Singla, 2012).

1.2.3. Variétés de la plante

Le synonyme d'*Apium graveolens* est *Apium petroselinum* Linn. En culture, le cèleri est différencié en quatre variétés:

- *Apium graveolens* var. *graveolens*: l'ache des marais
- *Apium graveolens* var. *dulce*: le cèleri-branche, cèleri à côtes, cèleri cultivé, cèleri simple
- *Apium graveolens* var. *rapaceum*: le cèleri-rave, cèleri-navet
- *Apium graveolens* var. *secalinum*: le cèleri à couper, cèleri à feuille (Gupta *et al.*, 2019).

1.2.4. Dénomination vernaculaire de la plante

L'appellation de cèleri diffère d'un pays à l'autre, ou bien d'une langue/dialecte à l'autre (Tableau 8).

Tableau 8: Quelques dénominations de cèleri dans quelques langues/dialectes (AL Asmari *et al.*, 2017; Naushad *et al.*, 2020).

Langue	Dénomination vernaculaire
Arabe	Habb-ul-Karafs, Samarul Karafs, Karafs, Tukhm-e-Karafs, Fitra Saliyun
Algérien	Krafes, Lekrafez
Unani	Karafza, Saalyun
Anglais	Celery, Marsh Parsley, Smallage, Wild Celery, Apium
Français	Api, Api bausguas, Ache, Ache cultivée
Espagnol	Apio, Apio comun
Allemand	Eppich, Sellerie, Sumpfeppich, Wassereppich, Wassermark, Wasserpeterlein, Wildersellerie
Italien	Appio, Sedano
Persan	Tukhm-e-Karafs, Karafs, Karafsh, Karasb, Tukhm-e-Karasb, Karafskohi
Russe	Dikiy Selderei
Turc	Kereviz
Chinois	Qincai
Romain	Baatrakhiyun
Grec	Udasaliyon
Hindi	Karafs, Ajmod, Ajmad, BariAjmod, Ajmud, Boriajmud, Ajmoda
Sanskrit	Ajmoda, Andha Patriki, Brahmakoshi, Dipyaka, Gandhadala, Mayura, Shikkimoda, Uragandha, Vastamoda, Vishali
Ourdou	Tukhm-e Karafs, Ajmod

1.2.5. Répartition géographique

Le cèleri provient de plantes marécageuses et sauvages largement répandues en Asie et en Europe (Turner *et al.*, 2011; Gupta *et al.*, 2019). Il est principalement distribué dans le sud de l'Europe, cultivé en France, également distribué en Italie, et s'étend en Suède, en Égypte, en Algérie et en Éthiopie (Gupta *et al.*, 2019), mais jusqu'à présent, le cèleri est consommé et cultivé partout dans le monde (Kairula *et al.*, 2021).

Cette plante nécessite une humidité élevée pour pousser. Par conséquent, elle peut pousser de manière optimale dans les régions aux climats à la fois froids et chauds (Roper *et al.*, 2017). Le cèleri a également besoin d'ombre pour pousser, car une forte lumière inhibe sa croissance (Gruda, 2005).

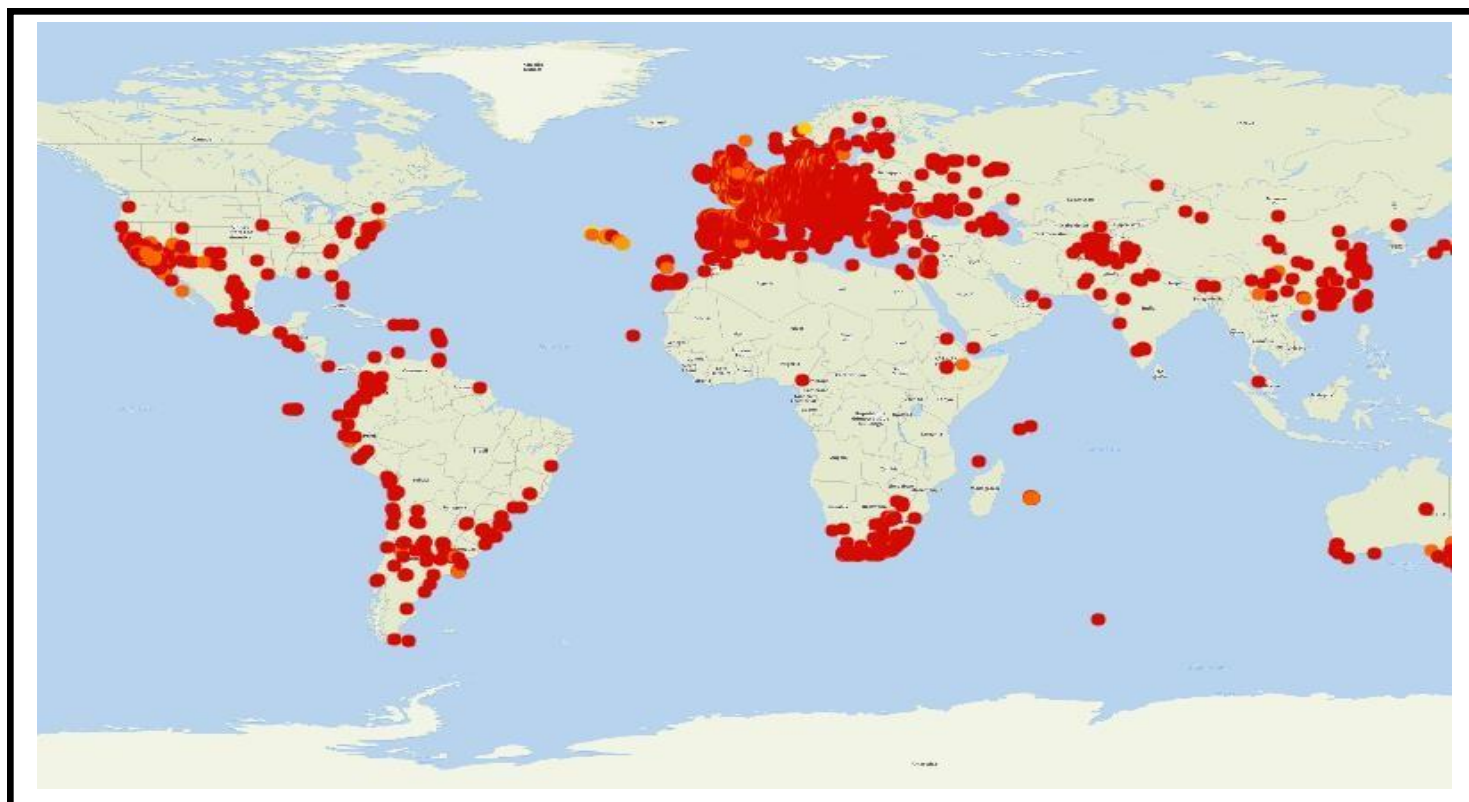


Figure 14: Répartition géographique du cèleri-rave dans le monde
(https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/83195, consulté le 27.02.2023 à
15h 22m) ● Présent

1.3. Composition chimique

L'*Apium graveolens* L. est une plante médicinale qui incorpore des constituants chimiques très variés avec de différentes structures (Tableau 9).

Tableau 9: Composition chimique d'*Apium graveolens* L. (Gupta *et al.*, 2019; Naushad *et al.*, 2020; Knez *et al.*, 2022)

Composant	Exemple
Phénols	Pyrogallol, acide gallique, acide 4-amino-benzoïque, acide protocatechique, catéchine, catéchol, acide chlorogénique, épicatechine, acide p OHbenzoïque, caféine, acide caféique, acide vanillique, acide p-coumarique, acide férulique, acide iso-férulique, acide ellagique, acide alpha-coumarique, acide benzoïque, coumarine, acide 3,4,5 triméthoxy-cinnamique, acide salicylique, acide cinnamique, protocatchuic, acide chlorogénique, acide syringique, acide férulique, chrysine
Flavonoïdes	Lutéoline 6-arbinose 8-glucose, lutéoline 6-glucose 8- arbinose, apigénine 6 rhamnose 8-glucose, apigénine 6-glucose 8-rhamnose, lutéoline, hespéridine, rutine, acide rosmarinique, apigénine 7-o-néohespéroside, kaempférol 3, 7-dirhamoside apigénine 7-glucose, quercétrine, hespéritine, kaempférol, rhamnétine, apigénine, lutéoline, chrysoeriol, quercétine, séseline, osthénol, apigravine, célerine, hespéritine, acide rosmarinique, daidzéine, génistéine, isorhamnétine
Coumarines	Isopimpinelline, marmesine, khelline, methylumbelliferone, isofraxidine, coumarine olignoïde, cleomiscosine A, esculine, bergaptène, osthénol, apiumoside, isoimperatorine isopimpinelline, 8-hydroxy méthoxypsoralène,

1.4. Utilisation thérapeutique de la plante

1.4.1. Utilisation médicale empirique

Le cèleri est une plante médicinale largement utilisée en médecine traditionnelle. Elle est utilisée pour traiter les douleurs d'estomac et les spasmes et est également laxative, diurétique et sédatrice. Cette plante peut également être utilisée comme cardiotonique pour abaisser la tension artérielle (Lans, 2006).

De plus, des recherches montrent que le cèleri peut traiter les problèmes articulaires (Fazal et Singla, 2012) et que ses graines peuvent également être utilisées pour augmenter la production de lait maternel (Hardani *et al.*, 2015).

1.4.2. Utilisation médicale scientifique

Le cèleri peut être utilisé pour traiter les problèmes rénaux car il contient des composés actifs qui peuvent réduire les niveaux d'acide urique (Kooti *et al.*, 2015). Ses tiges et ses graines agissent comme antiseptique, anti-inflammatoire, hypotenseur, carminatif, antiseptique urinaire, sédatif, antirhumatismal et antispasmodique (Asif *et al.*, 2011). De plus, cette plante est utilisée comme laxatif, stimulant, diurétique, aphrodisiaque, emménagogue, carminatif, antispasmodique et vermifuge (Fazal et Singla, 2012). De plus, cette plante est fortement recommandée pour soulager les flatulences et les douleurs abdominales (Larijani *et al.*, 2016) comme elle traite l'insomnie et l'œdème post nasal (Gupta *et al.*, 2019). En outre, le cèleri peut être combiné avec du jus de carotte pour traiter les maladies chroniques (Georgiana *et al.*, 2013), et ses graines peuvent être utilisées pour traiter les problèmes d'estomac et les déséquilibres chimiques du corps (Kooti *et al.*, 2015).

1.5. Propriétés pharmacologiques

1.5.1. Activité anti-inflammatoire

Les capacités anti-inflammatoires du cèleri ont été évaluées dans un modèle expérimental de test d'oreille de souris induit par l'huile de cèleri. Les résultats ont montré que les souris induites par l'huile de cèleri présentaient une activité anti-inflammatoire sept fois inférieure à celle du médicament standard, l'indométacine. Ce mécanisme peut se produire en raison de l'activité inhibitrice du composé apiine sur la production d'oxyde nitrique (NO) inductible et d'oxyde nitrique synthase (NOS) (Mencherini, 2007). Le

polysaccharide présent dans le cèleri, l'apiuman, peut augmenter la production d'interleukine 10 (IL-10), diminuer l'IL-1 β et réduire la migration des neutrophiles, entraînant une activité anti-inflammatoire (Ovodova, 2008). De plus, les extraits aqueux de branches de cèleri contiennent des composés polaires ayant une activité anti-inflammatoire (Lewis *et al.*, 1985).

1.5.2. Activité anticancéreuse

L'huile de cèleri contient des composés actifs importants appelés phtalides qui peuvent protéger contre le cancer, le cholestérol et l'hypertension artérielle. Le composé phtalide le plus actif est le sedum, qui peut combattre les tumeurs chez les patients cancéreux. L'huile de graines contient deux composés actifs principaux, la lactone de sedum et le 3-n-butylphtalide, qui peuvent stimuler les enzymes détoxifiantes dans les tissus tumoraux cibles appelées glutathion S-transférase (GST) (Köken *et al.*, 2016). Le cèleri peut également réduire la mutation des cellules cancéreuses en combattant les radicaux libres présents dans les cellules endommagées, réduisant ainsi le risque de mutation de ces cellules en cellules cancéreuses. D'autres composés actifs du cèleri, à savoir la coumarine, ont également montré cette activité. Étant riche en potassium et en sodium, il peut être utilisé comme boisson à base de jus comme puissant substitut d'électrolyte. Le cèleri contrôle également les niveaux de cholestérol et de cancer après une désintoxication accrue (Sowbhagya, 2012).

1.5.3. Activité antiulcéreuse

L'extrait éthanolique de graines de cèleri protège efficacement contre les ulcères gastriques chez le rat induits par l'indométacine et les agents destructeurs de cellules. L'extrait a préservé la sécrétion de la muqueuse gastrique et a renforcé les facteurs de sa défense, probablement grâce à son potentiel antioxydant, qui peut être affecté par les composés antioxydants (tanins et flavonoïdes) présents dans l'extrait éthanolique de graines de cèleri (Al-Howiriny *et al.*, 2010).

1.5.4. Activité antioxydante

Le cèleri contient de nombreux composés phénoliques et constitue une excellente source d'antioxydants (Jung, 2011). Effectivement, l'activité antioxydante des feuilles de cèleri a été étudiée en piégeant l'activité radicalaire de la 1,1-diphényl-2-trinitophénylhydrazine (DPPH), elle est donc considérée comme un antioxydant naturel en inhibant le processus oxydatif (Nagella, 2011), qui est associé à d'autres composés antioxydants, notamment le L-

tryptophane et les dérivés de la méthoxy phénylchroménone (Momin et Nair, 2002). D'autres études *in vivo* sur la toxicité induite par le CCl₄ ont également montré une activité antioxydante significative du cèleri (Popović, 2006).

1.5.5. Activité antidiabétique

Pour étudier l'activité antidiabétique contre le modèle de diabète de rat induit par la streptozotocine, une étude utilisant l'extrait de n-butanol de graines de cèleri pour améliorer le statut antioxydant et la peroxydation lipidique a été menée. Les résultats ont montré que cet extrait (60 mg/ kg de poids corporel) ou le traitement à l'insuline comme médicament standard module l'activité de toutes les enzymes antioxydantes, favorise la prise de poids, améliore les complications de stress accompagnant le diabète et maintient une glycémie normale (Gupta, 2014; Al-Kurdy, 2016).

1.5.6. Activité anti-infertilité

Une étude a montré que l'extrait de cèleri a une activité protectrice contre la toxicité testiculaire induite par le valproate de sodium chez le rat. Ce résultat a été fortement étayé par l'analyse histopathologique. L'apigénine, l'un des principaux composés actifs du cèleri, pourrait jouer un rôle dans cette activité (Hamza et Amin, 2007). D'autres études ont montré que l'extrait de cèleri avait une activité dans l'élimination des dommages testiculaires d'origine chimique dans les testicules de rat (Madkour *et al.*, 2012; Kooti *et al.*, 2014a; Kooti *et al.*, 2014b).

1.5.7. Activité antiplaquettaire

L'extrait de cèleri a une forte activité antiplaquettaire, grâce à l'apigénine, qui joue un rôle dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate, le collagène et l'acide arachidonique (Teng *et al.*, 1988).

1.5.8. Activité anti-spasmodique

L'extrait d'éthanol de cèleri a une puissante activité antispasmodique car il supprime les concentrations iléales de manière dose-dépendante. Les composés actifs tels que l'apigénine et les flavonoïdes présents dans les extraits éthanoliques de cèleri peuvent jouer un rôle dans cette activité (Gharib Naseri *et al.*, 2007).

1.5.9. Activité hépato-protectrice

L'extrait méthanolique de graines de cèleri a une forte activité hépato-protectrice contre les lésions hépatiques induites par le paracétamol (Singh et Handa, 1995) et le tétrachlorure de carbone (Ahmed *et al.*, 2002). Comparé au médicament standard; la silymarine, l'extrait de cèleri a réduit le risque de développer une hépato-toxicité, notamment l'alanine amino-transférase, l'albumine, la phosphatase alcaline, l'aspartate amino-transférase et les protéines totales. L'analyse histopathologique a également montré que l'extrait méthanolique de graines de cèleri pouvait restaurer les changements structuraux induits par le paracétamol dans les tissus hépatiques. Dans une autre expérimentation, la consommation alimentaire de cèleri, d'orge et de chicorée a réduit les niveaux de triglycérides, de cholestérol total et d'enzymes hépatiques sériques (El-Mageed, 2011).

1.5.10. Activité cardio-protectrice

Dans une étude, des lapins ont été nourris avec des extraits aqueux et éthanoliques de cèleri, la pression artérielle moyenne et les contractions auriculaires des animaux ont été mesurées. Il a été démontré que l'extrait éthanolique de cèleri a une plus grande activité hypotenseur que l'extrait aqueux. L'activité hypotensive des extraits aqueux et éthanoliques de cèleri peut être bloquée par induction avec de l'atropine (0,3 mg/ kg) (Branković *et al.*, 2010).

1.5.11. Activité neuro-protectrice

L'activité antidépressive a été évaluée à l'aide d'un modèle expérimental *in vivo* d'extrait méthanolique de graines de cèleri. Les extraits testés (100 mg/ kg et 200 mg/ kg de poids corporel) ont montré une activité antidépressive significative lors du test de suspension de la queue de la souris, du test de nage forcée et de l'action de la souris. Ces résultats se sont révélés similaires à ceux obtenus avec le médicament standard; l'imipramine. L'extrait a montré une activité antidépressive plus forte à une dose de 200 mg/ kg de poids corporel par rapport à des doses plus faibles (Srinivasa *et al.*, 2012). Dans une autre étude, les lactones de sedum et le 3, n-butylphtalide isolés de l'huile de cèleri ont montré une faible activité sédatrice et ont induit le sommeil immédiatement après que les souris se soient rétablies d'un traitement précédent aux barbituriques (Bjeldanes et Kim, 2006).

1.5.12. Activité cyto-protectrice

La lactone de sedum est l'un des principaux composés actifs de l'huile de cèleri et est largement utilisée dans le traitement des rhumatismes et de la goutte en raison de la toxicité *in vitro* du peroxyde d'hydrogène et de l'hydro-péroxyde de tert-butyle. L'activité cyto-protectrice a été évaluée à l'aide de cellules d'hépatome humain hautement différenciées et de cellules d'adénocarcinome du côlon. La viabilité cellulaire a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre. Le pourcentage de cellules viables a été évalué par dosage au micro-tétrazolium. La viabilité des entérocytes est supérieure à celle des hépatocytes, ce qui explique les effets toxiques de fortes concentrations de sedum sur les hépatocytes (Woods *et al.*, 2001).

1.5.13. Activité hypo-lipémiant

Afin de déterminer l'activité hypo-lipidémique *in vivo*, des souris ont reçu de l'extrait éthanolique de cèleri (213 mg/ kg et 425 mg/ kg) par voie orale pendant 60 jours. Les résultats de cette étude ont montré que cet extrait peut réduire les taux sériques de cholestérol total, de triglycérides, de lipoprotéines de basse densité et augmenter les taux de lipoprotéines de haute densité. Cette étude confirme l'activité hypo-lipidémiant du cèleri, utilisé depuis longtemps pour cet effet. Les mécanismes possibles comprennent la suppression de la faim, la réduction de l'apport énergétique alimentaire, l'augmentation de la dépense énergétique et la prévention de l'absorption des nutriments par le tube digestif (Dyer, 1994; Hirschberg, 1998).

1.5.14. Activité analgésique

L'extrait éthanolique de graines de cèleri avait une forte activité analgésique chez les rats induits par l'acide acétique par la méthode de la plaque chauffante et le test de torsion (Atta et Alkofahi, 1998). Cet effet est lié à l'implication du cèleri dans le cytochrome P450, qui s'est avéré réduit dans les homogénats de foie (Jakovljevic *et al.*, 2002).

1.5.15. Activité antimicrobienne

Les extraits éthanoliques de feuilles et de racines de cèleri ont montré une activité antibactérienne contre diverses bactéries telles qu'*Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus cereus*, *Citrobacter freundii*, *Proteus*

vulgaris, *Listeria monocytogenes*, *Hafnia alvei* et *Staphylococcus aureus*. De plus, l'extrait éthanolique de feuilles de cèleri était plus puissant que l'extrait éthanolique de cèleri-raves séché. Des doses plus élevées de ces extraits ont montré une activité antimicrobienne plus élevée. Par ailleurs, l'extrait de cèleri inhibe la croissance de *Citrobacter freundii* et de *Proteus vulgaris* (Sipailiene *et al.*, 2005). Une autre étude a démontré les effets antimicrobiens de l'huile essentielle de cèleri contre *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus aureus* et différentes souches de *Listeria* (Salehi *et al.*, 2019).

1.5.16. Activité antifongique

L'extrait de cèleri dans différentes proportions a montré des effets antifongiques contre plusieurs champignons et levures, tels que *Fusarium solani*, *Aspergillus flavus*, *Trichophyton longum*, *Microsporum canis*, *Candida parapsilosis*, *Candida Krusei*, *Candida glabrata* et *Candida albicans* (Salehi *et al.*, 2019; Khairullah *et al.*, 2021).

1.5.17. Activité antiparasitaire

L'huile de graines de cèleri a une puissante activité antiparasitaire (larvicide et anthelminthique) contre les larves du vecteur de la dengue; *Aedes aegypti* (Choochote *et al.*, 2004; S. Kumar *et al.*, 2014). Dans une autre étude, l'huile de cèleri (contenant 5 % de vanilline) était plus efficace contre les moustiques que les anti-moustiques commerciaux (Al Snafi, 2014).

2. *Petroselinum crispum* (Mill.)

2.1. Introduction

Parmi les plantes regroupées sous le genre *Apium*, l'espèce *Petroselinum crispum* (Mill.) Nyman ex A. W. Hill 1925, populairement connu sous le nom du persil. Cette plante médicinale est reconnue par ses vertus thérapeutiques depuis l'antiquité. Elle est largement utilisée en Méditerranée depuis plus de 2000 ans, d'abord par les anciens grecs dans des rites religieux jusqu'à ce que 'Hippocrate' a classé cette plante comme un diurétique (Punoševac *et al.*, 2021) ainsi qu'elle a été documentée comme un laxatif, diurétique et substitut de quinine par la Pharmacopée des États-Unis en 1850. Aujourd'hui, en plus de son usage médical, le persil est utilisé comme une épice dans le monde entier (Punoševac *et al.*, 2021).

2.2. Présentation botanique de la plante

2.2.1. Taxonomie de la plante

Le tableau suivant représente la classification botanique classique de la plante *Petroselinum crispum* selon Cronquist (1981):

Tableau 10: Taxonomie de *Petroselinum crispum* (Cronquist, 1981)

Taxonomie	
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Apiales
Famille	Apiaceae
Sous-famille	Apioideae
Tribu	Apieae
Genre	<i>Petroselinum</i>
Espèce	<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) Nyman ex A. W. Hill 1925



Figure 15: La plante *Petroselinum crispum* (Mill.)

2.2.2. Description botanique de la plante

Si le persil est cultivé pour ses feuilles, ses tiges ou racines, la récolte de ces dernières se fait lors de la première année. De même, la floraison a généralement lieu pendant les mois chauds de juin et juillet (Teuscher, 2005). Selon la variété, le persil peut atteindre plus d'un mètre de hauteur. C'est une plante herbacée bisannuelle qui mesure généralement entre 25 et 80 cm, avec un parfum distinctif et fortement aromatique lorsqu'elle est froissée. Ses tiges présentent des stries et ses feuilles glabres peuvent être lisses, brillantes et ondulées, avec une teinte variant du jaune clair au verdâtre (Sarwar *et al.*, 2016).

Ces dernières sont habituellement divisées deux fois, particulièrement celles provenant de la base, les feuilles du haut étant souvent pourvues de trois lobes fins et allongés. Les feuilles, organisées de manière alternée et composées, sont subdivisées en deux à trois folioles. En pleine floraison, les fleurs arborent une teinte jaune verdâtre qui tire sur le blanc et se regroupent en ombelles composées comportant de huit à vingt rayons. Les ombellules possèdent un involucre riche en bractées (Wicht et Auton, 1999). La période de floraison habituelle se trouve dans les mois les plus chauds, et la température idéale pour le processus de pollinisation et la production de graines oscille entre 29 et 30 °C (Teuscher, 2005). Les

graines de persil nécessitent environ trois semaines pour germer, période durant laquelle leur tégument s'adoucit (Peter, 2004).

Par ailleurs, les racines peuvent être minces ou épaisses, fusiformes ou tubéreuses et orientées verticalement (Farzaei *et al.*, 2013). La racine étendue de type pivotant, de couleur jaune clair et dotée d'une odeur aromatique prononcée, présente une forme semblable à celle d'une carotte. Elles ont la capacité d'atteindre une longueur de 20 cm et une largeur de 5 cm. Le persil racine de Hambourg, qui a des racines plus volumineuses, est fréquemment employé dans la gastronomie européenne (Teuscher, 2005). Il est possible de confondre le persil à feuille plate avec la petite ciguë (*Aethusa cynapium*), une plante toxique appartenant à la même famille (Sarwar *et al.*, 2016). La petite ciguë a une apparence similaire au persil du fait de ses feuilles, cependant, elle se différencie par des marques rouges à la base des tiges et par son odeur désagréable (Wicht et Auton, 1999).

2.2.3. Variétés de la plante

Le persil est sous différentes désignations scientifiques: *Petroselinum crispum* Mill., *Petroselinum sativum* Hoffm., *Petroselinum hortense* Hoffm., *Apium crispum* Mill. (Punoševac *et al.*, 2021).

Les variétés cultivées du persil les plus courantes dans le monde sont:

- *Petroselinum crispum* var. *crispum*; persil frisé (à feuilles frisées).
- *Petroselinum cispum* var. *neapolitanum*; persil plat, persil de Naples (à feuilles plates).
- *Petroselinum crispum* var. *tuberosum*; persil tubéreux (à racines de navet) (Liberal *et al.*, 2020; Punoševac *et al.*, 2021).

2.2.4. Nomenclature vernaculaire de la plante

Différentes nominations de la plante *Petroselinum crispum* (Mill.) sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 11: Nomenclature vernaculaire de persil

Noms	Nomenclature vernaculaire
Arab	Makdounes.
Algérien	Maadnous, Imzi.
Anglais	Parsely, Garden parsley, Common parsley, Curled parsley, Moss curled parsley, Turnip rooted parsely.
Français	Persil commun (p. simple), Persil Jaubert, Persil à grosse racine, Persil bulbeux (p. tubuleux), Persil des jardins, Persil odorant, Persil cultivé.
Espagnol	Perejil
Italien	Prezzemolo.
Allemand	Petersilie, Garten-Petersilie, Gartenepich, Petersil, Peterle, Peterlin, Peterling, Peterli, Bittersilche.
Suédois	Persilja
Turc	Maydanoz.
Hindi	Ajmood

2.2.5. Distribution géographique

Le persil trouve ses origines dans le sud-ouest de l'Europe et l'Asie occidentale, ou de manière plus générale dans la zone méditerranéenne (Figure 16). Actuellement, il est cultivé globalement en tant qu'épice culinaire (Dziki *et al.*, 2022).

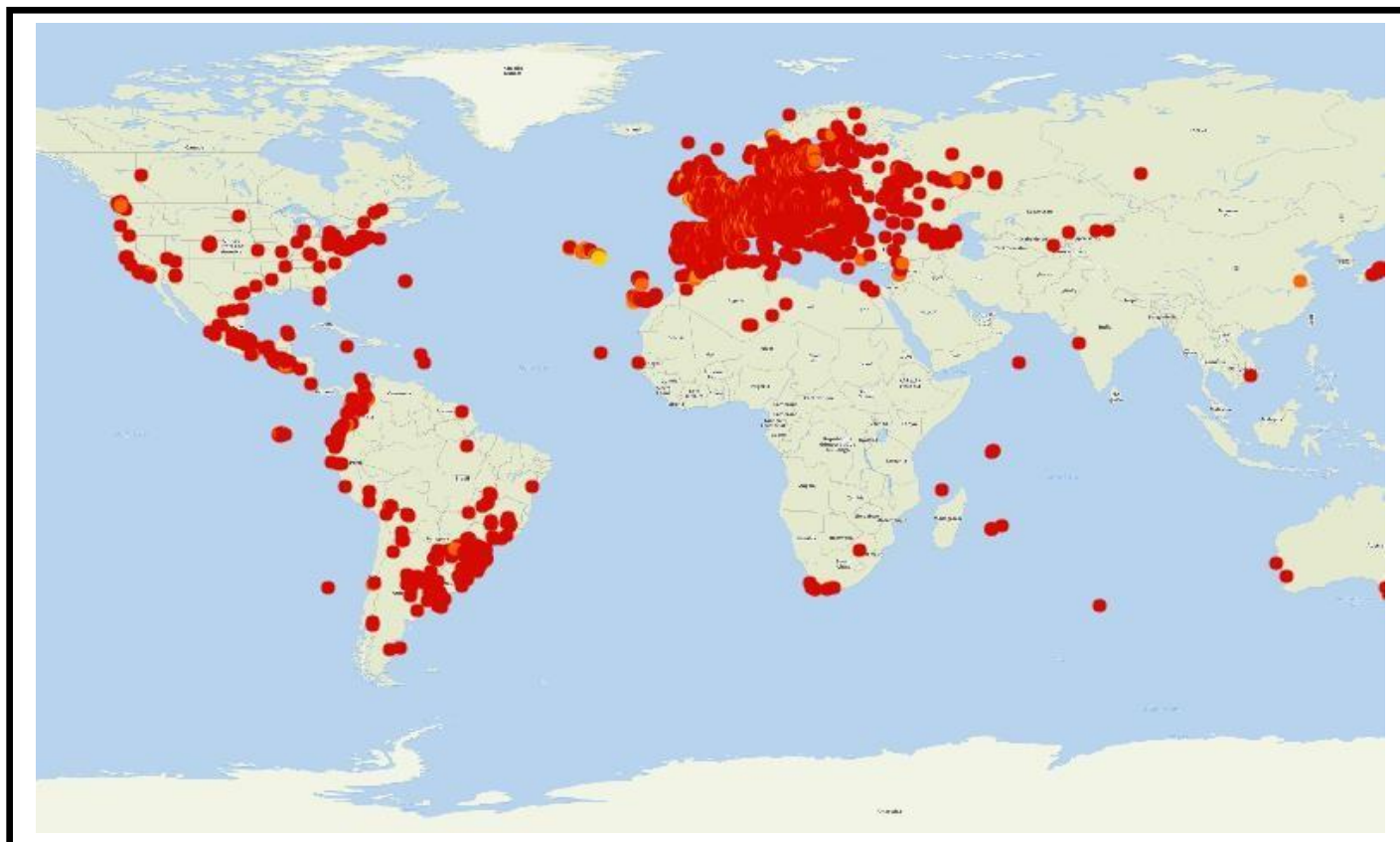


Figure 16: Répartition géographique du persil dans le monde
 (https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/112821, le 27.02.2023 à 17h:45^m)

● Présent

2.3. Composition chimique

Le *Petroselinum crispum* (Mill.) est une plante médicinale riche dans sa composition chimique (Tableau 12).

Tableau 12: Composition chimique de *Petroselinum crispum* (Mill.) (Liberal *et al.*, 2020; Ebrahimi *et al.*, 2024; Moftah *et al.*, 2024)

Composant	Exemple
Phénols	Acide gallique, catéchine, acide vanillique, myricétine, quercétine, acide p-OH benzoïque, acide cinnamique, acide protocatéchique, pyrocatechol, acide 2,5 dihydroxybenzoïque, acide p-coumarique, acide caféique, acide férulique, acide chlorogénique, gallate de méthyle, acide ellagique, acide rosmarinique
Flavonoïdes	Apigénine, apigénine-7-oglucoside, lutéoline 7-oglucoside, chrysoérior, apiine, rutine, naringénine, daidzéine, kaempférol, hespérétine
Coumarines	Ombelliféron, esculétine, scopolétine

2.4. Vertus thérapeutiques de la plante

2.4.1. En médecine traditionnelle

L'utilisation du persil en médecine traditionnelle varie selon les pays (Farzaei *et al.*, 2013). Le persil a de multiples usages, ses racines sont bénéfiques pour la dysménorrhée, la nycturie chez les enfants et servent également de tonique digestif (Wichtl, 2002; Kovačević, 2004). Il est utilisé pour traiter les problèmes digestifs, la jaunisse, les affections rénales, l'inflammation, et comme diurétique et emménagogue (Wichtl, 2002; Heber, 2007). L'action spasmolytique du fruit de persil pourrait être bénéfique en cas de dysménorrhée. Par ailleurs,

il joue un rôle d'emménagogue, de galactagogue, de stimulant de l'estomac et de tube digestif, et s'est également révélé bénéfique pour la fonction troublée des reins et des voies urinaires inférieures (Wichtl, 2002; Heber, 2007).

L'usage de la feuille de persil s'étend au traitement des infections et troubles urinaires, ainsi qu'à la prise en charge de la rétention d'eau corporelle (Šavikin *et al.*, 2013). Cette plante est utilisée comme carminatif, astringent, gastro-tonique, antidote et aussi pour les calculs rénaux, l'inflammation, l'aménorrhée, l'halitose ainsi que pour favoriser la digestion. La feuille de persil est réputée pour ses propriétés épicées, diurétiques et antitussives. Par ailleurs, elle pourrait avoir un rôle crucial dans le traitement de la dermatite, des troubles de la vue, des otites, entre autres et agit également comme désinfectant, anticoagulant, antihypertenseur, anti-hyper-lipidémique et abortif (Farzaei *et al.*, 2013).

De plus, la feuille a démontré des effets positifs sur le diabète, les affections cardiaques et rénales, les calculs rénaux, les douleurs abdominales, l'hyper-uricémie, les maladies cutanées, le lumbago, l'eczéma, les troubles de l'appétit, les saignements de nez, les piqûres d'insectes, l'anémie, la constipation, la calvitie ainsi que l'odontalgie. Elle est également bénéfique pour l'aménorrhée et la dysménorrhée (Farzaei *et al.*, 2013; Craft et Setzer, 2017). Les parties aériennes du persil ont une application abortive, alors que les graines sont utilisées comme carminatives et dans le soin de la gastrite (Farzaei *et al.*, 2013).

La racine et l'huile essentielle de persil sont utilisées comme diurétiques dans les affections des voies urinaires, pour l'irrigation ou la prévention et le traitement des calculs urinaires. L'huile essentielle est rarement utilisée à des fins de traitement, contrairement aux tisanes ou aux médicaments à base de plantes (Punoševac *et al.*, 2021). Les racines et la feuille de persil traitent les infections urinaires et les calculs rénaux. Leurs formulations homéopathiques sont destinées à traiter de l'inflammation des voies urinaires et la sensibilité de la vessie (Punoševac *et al.*, 2021).

2.4.2. En médecine moderne

Le persil est reconnu pour sa richesse en antioxydants et anti-inflammatoires (ses feuilles renferment des quantités importantes de polyphénols et de flavonoïdes). Ces effets pourraient être à la base de plusieurs indications thérapeutiques du persil (Derouich *et al.*, 2020a; Derouich *et al.*, 2020b; Soliman *et al.*, 2020).

Le persil est un remède naturel bénéfique qui pourrait être employé comme anti-inflammatoire (diminue l'inflammation, notamment au niveau des articulations), anti-hyperglycémiant (réduit le taux de glucose sanguin chez les rats diabétiques), anti-hyperlipidémique (améliore le profil lipidique dans le sérum), antihypertenseur (l'effet diurétique participe aussi à la réduction de la pression artérielle), hypo-uricémique (la forte concentration de substances antioxydantes aide à diminuer l'hyper-uricémie et à atténuer l'impact de la goutte sur le foie, les reins et d'autres tissus) et agent antimicrobien (ElRabey *et al.*, 2017; Ajebli et Eddouks, 2019; Soliman *et al.*, 2020)

De surcroît, il présente des propriétés hépato-protectrices et cardio-protectrices. Son effet sur la diminution des symptômes d'allergie, de bronchite chronique, de maladies cutanées, de cystite, de thrombose, d'accident vasculaire cérébral et de la maladie d'Alzheimer est prometteur. Cependant, les recherches sur l'être humain sont insuffisantes (Punoševac *et al.*, 2021).

2.5. Effets biologiques

2.5.1. Effet diurétique

Des études *in vivo* sur des souris et des rats ont démontré que le fruit du persil possède un effet diurétique, ceci étant dû à l'action irritante de l'huile essentielle et des flavonoïdes sur le tissu rénal (Punoševac *et al.*, 2021). En outre, des recherches *in vivo* ont démontré que l'extrait aqueux de fruit de persil stimule le volume urinaire et la prise d'eau, ce qui conduit à une augmentation du flux urinaire tout en freinant l'activité Na^+/K^+ -ATPase rénale. Une inhibition plus prononcée est décelée contre l'ATPase corticale (94,7 % contre 55 % pour l'ATPase médullaire). Cette inhibition provoque une réduction de la réabsorption de K^+ et Na^+ depuis la lumière tubulaire; l'eau accompagne ces ions, engendrant un effet diurétique (Kreydiyyeh et Usta, 2002).

Par ailleurs, les flavonoïdes présents dans les feuilles de persil, comme la quercétine, le kaempférol et la naringénine, exercent une action antagoniste sur les récepteurs d'adénosine A1, entraînant ainsi un effet diurétique. Il est à noter que les diurétiques standards conduisent souvent à une hypokaliémie, cependant le persil, riche en potassium, n'occasionne pas cet effet indésirable (Al-Yousofy *et al.*, 2017). La racine de persil possède aussi un effet diurétique, cependant il est moins marqué que celui procuré par la graine (Wichtl, 2002).

2.5.2. Effet spasmolytique

Les composés dérivés du fruit, de la racine et de l'herbe de persil possèdent un effet spasmolytique. L'apiol et la myristicine, qui sont des composants des huiles essentielles, agissent principalement sur l'utérus (Wichtl, 2002). Le fruit de *P. crispum* (Mill.), sous forme d'extrait éthanolique, diminue les contractions provoquées par le KCl et le CaCl₂ dans l'iléon isolé du rat en inhibant les canaux de calcium voltage-dépendants. Les extraits aqueux et éthanoliques des parties aériennes ont aussi démontré une action spasmolytique sur la contraction de l'iléon isolé du rat, que ce soit induit spontanément ou par l'acétylcholine, et ces deux actions sont dépendantes de la dose (Moazedi *et al.*, 2007; Branković *et al.*, 2010), tout comme la racine de persil qui a aussi un effet antispasmodique léger (Kovačević, 2004).

2.5.3. Effet anti-urolithiase

Plusieurs recherches *in vivo* sur des rats atteints de calculs urinaires induits ont montré un effet anti-urolithiase du persil, avec des résultats comparables. Dans le contexte de la lithiase urinaire provoquée par l'éthylène glycol (EG), l'extrait aqueux des parties aériennes et des racines de *P. crispum* (Mill.) a diminué les niveaux sériques d'urée et d'acide urique tout en augmentant les taux sériques de Mg²⁺, ce qui a entraîné une réduction du nombre de dépôts d'oxalate de calcium (Nirumand *et al.*, 2018).

Dans le contexte de la lithiase urinaire provoquée par l'EG et le NH₄Cl chez des rats mâles albinos, l'extrait éthanolique du fruit de *P. crispum* (Mill.) a contribué à réduire le Ca²⁺ urinaire, l'élimination des protéines et le pH de l'urine, ainsi qu'à diminuer la quantité, la taille et la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium. Des recherches ont proposé que les modes d'action potentiels du persil contre l'anti-urolithiase pourraient être associés à sa riche concentration en chlorophylle (qui freine la production de l'oxalate de calcium déshydraté, contribuant ainsi à prévenir la formation des calculs rénaux) et à sa teneur en Mg²⁺ (qui se lie aux oxalates intestinaux et diminue la disponibilité du calcium pour produire des calculs d'oxalate de calcium) (Al-Yousofy *et al.*, 2017; Nirumand *et al.*, 2018).

Il est probable que les composés actifs dotés de propriétés antioxydantes (tels que la rutine, la quercétine, l'hyperoside et la diosmine) soient principalement à l'origine de l'effet anti-urolithiase (Nirumand *et al.*, 2018).

2.5.4. Effet hypo-uricémique

Dans une recherche *in vivo* effectuée sur des souris souffrant d'hyper-uricémie, l'impact de l'extrait aqueux de feuilles de persil a été prouvé par différents processus. L'emploi de ce produit entraîne une diminution significative du taux d'acide urique, d'azote uréique sanguin, d'aspartate transaminase (AST) et d'alanine transaminase (ALT), ainsi qu'une réduction de l'activité sérique et hépatique de la xanthine oxydase (enzyme productrice de l'acide urique) (Soliman *et al.*, 2020).

De plus, il combat le stress oxydatif observé chez les souris hyper-uricémiques en diminuant les niveaux de (IL-1 β) et du (TNF- α) (cytokines inflammatoires), tout en augmentant le taux de (IL-10) (cytokines anti-inflammatoires) dans le sérum. Il réduit également le niveau de (MDA), une substance néfaste pour les tissus, tout en améliorant la capacité antioxydante par l'augmentation des niveaux d'enzyme catalase et de glutathion peroxydase, ainsi qu'en réduisant la concentration de glutathion. En outre, il facilite la régénération de la structure rénale normale (Soliman *et al.*, 2020).

2.5.5. Effet antioxydant

Les composés phénoliques, y compris les flavonoïdes, sont capables de prévenir des affections telles que l'athérosclérose, les altérations dégénératives et neurodégénératives chroniques, les lésions dues aux radicaux libres ainsi que les conséquences du vieillissement. Ils ont également la capacité de bloquer divers processus métaboliques dans l'organisme et d'agir comme fournisseurs d'hydrogène pour les radicaux libres (De Menezes Epifanio *et al.*, 2020). Les extraits de feuilles de persil comprennent la concentration la plus élevée en flavonoïdes (Wichtl, 2002).

De multiples recherches *in vitro* ont démontré que les extraits de feuilles à polarité variable, les parties aériennes, les racines et les huiles essentielles des fruits du persil détiennent des caractéristiques antioxydantes significatives. Les composés de cette plante (principalement en solutions méthanoliques et aqueuses), contenant de l'apigénine comme ingrédient actif, montrent une remarquable capacité à neutraliser les radicaux 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH). De plus, ils présentent une forte affinité pour la chélation du fer Fe²⁺, une grande capture des radicaux hydroxyles et une inhibition notable de la peroxydation lipidique *in vitro*. Ces effets sont liés à la dose en excédant les normes évaluées (Wichtl, 2002;

Farzaei *et al.*, 2013; Marín *et al.*, 2016).

Bien que l'huile essentielle du fruit, constituée principalement de myristicine et d'apiol, manifeste également une activité antioxydante, celle-ci est moindre comparée à celle des extraits précités et d'autres substances de référence (Zhang *et al.*, 2006).

Par ailleurs, les sesquiterpènes pourraient avoir un rôle significatif dans l'effet antioxydant de l'huile essentielle de persil (Marín *et al.*, 2016). Divers extraits de feuilles ont stimulé l'activité d'enzymes comme la glutathion peroxydase, la xanthine oxydase et la catalase, ou ont réduit la peroxydation lipidique, démontrant un effet antioxydant sur le cerveau, le foie et le sang prélevés chez les rats (Fejes *et al.*, 2000; Popović *et al.*, 2007).

Quand des feuilles de persil ont été intégrées à l'alimentation de 14 individus (sept hommes et sept femmes) pendant une semaine, une augmentation notable des niveaux de glutathion réductase et de superoxyde dismutase dans les globules rouges a été observée comparativement au groupe contrôle qui suivait une alimentation classique. L'apigénine est la cause principale de cet effet (Nielsen *et al.*, 1999).

2.5.6. Effet anti-inflammatoire

Une recherche *in vitro* a été menée sur l'effet anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique de persil, qui est riche en flavonoïdes et d'autres polyphénols. Tous les effets de cet extrait ont été associés à la concentration en flavonoïdes, mais pas à la quantité totale de polyphénols, ce qui souligne l'importance des flavonoïdes dans l'action anti-inflammatoire.

Les extraits de persil offrent un potentiel considérable pour neutraliser les radicaux libres de l'oxyde nitrique (NO), un puissant effet anti-dénaturation sur les protéines, ainsi qu'une grande capacité à stabiliser la membrane, comparativement au diclofénac-sodium qui sert de référence. En effet, des recherches (tests utilisant la p-lactoglobuline, l'albumine du sérum bovin et la glycine de soja) montrent que l'interaction entre les flavonoïdes et les protéines accroît la stabilité thermique de la protéine en affectant sa structure secondaire. Cela explique le phénomène d'anti-dénaturation. Par ailleurs, les flavonoïdes ont la capacité de former des liaisons hydrogène avec les têtes hydrophiles de la bicouche lipidique de la membrane. Cela permet de diminuer sa fluidité tout en augmentant sa rigidité, ce qui garantit son intégrité et sa stabilisation (Derouich *et al.*, 2020b).

2.5.7. Effet hypolipidémiant

L'extrait méthanolique à 20 % de fruit de persil a démontré son effet hypolipidémiant *in vivo* chez des rats alimentés avec un régime riche en graisses et en cholestérol. L'administration d'extrait de persil pendant huit semaines aux rats présentant une hypercholestérolémie a entraîné une réduction significative du cholestérol total, des triglycérides, des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), ainsi qu'une augmentation du taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) dans leur circulation sanguine. En outre, les biomarqueurs des tissus cardiaques et hépatiques ont été bien surveillés. L'application de cet extrait réduit le niveau de toutes les enzymes, y compris la lactate déshydrogénase (LDH), la créatine kinase-MB (CK-MB), l'ALT, l'AST et les phosphatases alcalines (ALP). L'analyse des organes (comme le foie, le cœur et les vaisseaux sanguins) effectuée sur les rats ayant reçu un traitement à base d'extrait a révélé une structure tissulaire presque normale, avec moins de dommages comparativement aux organes de rats souffrant d'hyperlipidémie (El Rabey *et al.*, 2017).

Effectivement, l'effet hypolipidémiant du persil pourrait être attribué à des éléments comme les protéines végétales, la bétalaïne, les glucosinolates et d'autres éléments antioxydants. Quant à l'effet organo-protecteur, il est probablement le résultat de l'action de substances antioxydantes telles que les flavonoïdes, les caroténoïdes et les composés phénoliques (El Rabey *et al.*, 2017).

2.5.8. Effet antihypertenseur

L'effet antihypertenseur de l'extrait aqueux de la partie aérienne du persil a été évalué *in vivo* sur des rats présentant une pression artérielle normale, ainsi que sur d'autres soumis à une hypertension induite par l'éther N-nitro-l-arginine méthyl. Les résultats ont été obtenus suite à une unique utilisation d'extrait de persil (traitement aiguë) et après usage récurrent du même extrait (traitement subchronique).

Suite à l'administration d'une dose de l'extrait aqueux, une baisse des niveaux systoliques et diastoliques a été observée chez les rats souffrant d'hypertension, tandis que cet effet n'a pas été constaté chez les rats à tension normale. Avec une administration répétée, une baisse de la pression artérielle dans les deux groupes a été décelée, l'effet hypotenseur étant plus prononcé chez les personnes souffrant d'hypertension.

Pour élucider le mécanisme d'action, une analyse *in vitro* a été effectuée sur l'aorte prélevée d'un rat. Un effet prononcé de vasodilatation dépendant de la dose sur les contractions induites par le KCl et l'épinéphrine a été démontré, en inhibant l'entrée de Ca^{2+} extracellulaire dans les cellules musculaires lisses de la paroi aortique, à travers les récepteurs des canaux de Ca^{2+} régis par le voltage.

L'extrait de persil a induit un effet vaso-relaxant qui n'était pas dépendant de l'endothélium et n'était pas médié par les canaux potassiques, les récepteurs β -adrénergiques, la cyclooxygénase vasculaire ou les voies NO-cGMP. Il est probable que l'effet diurétique du persil a contribué à son effet antihypertenseur. En outre, cette étude a révélé l'effet de potentialisation du L-NAME (un inhibiteur de la synthèse du NO) sur la vasodilatation induite par l'extrait de persil à faible dose, un aspect qui mérite une analyse plus détaillée (Ajebli et Eddouks, 2019).

L'extrait aqueux et éthanolique des feuilles de persil a réduit la pression artérielle observée dans l'artère carotide des rats anesthésiés, cependant, l'extrait d'éthanol a démontré un effet hypotenseur plus puissant. Une diminution de la force d'impulsion et de la fréquence cardiaque a été observée dans la cavité cardiaque du rat qui a été isolée par la suite, et cet effet était plus marqué avec l'extrait éthanolique. Ces résultats révèlent l'action antihypertenseur et les effets inotropes et chronotropes négatifs des extraits de feuilles de persil (Farzaei *et al.*, 2013).

2.5.9. Effet antidiabétique

De nombreuses recherches ont examiné l'effet antidiabétique de l'extrait aqueux des feuilles de persil. Par conséquent, il a été prouvé que l'extrait réduit les taux de glucose sanguin, d'ALP et d'ALT sériques tout en ayant des propriétés hépato-protectrices et cardio-protectrices chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine. L'effet anti-hyperglycémiant n'est pas attribué à la régénération des cellules β pancréatiques, étant donné qu'aucune modification morphologique du pancréas n'a été notée suite au traitement par l'extrait de feuilles de persil. Il est plutôt dû à l'activité antioxydante des flavonoïdes, des éléments phénoliques et de l'acide ascorbique contenu dans cet extrait (Punoševac *et al.*, 2021).

2.5.10. Effet œstrogénique

L'extrait méthanolique de la partie aérienne du persil montre une activité proliférative (effet œstrogénique), comparable à celle des glycosides d'isoflavone de soja, sur la lignée cellulaire de tumeur mammaire dépendante aux œstrogènes. Cette action est principalement dû aux flavonoïdes glycosidiques 6-acétylapiine, apigénine, diosmétine et kaempférol. Par ailleurs, l'administration par voie orale de l'extrait entraîne une perte significative de masse utérine lors de l'ovariectomie chez la souris. Cette action est attribuée à l'apiine et à l'apigénine (Yoshikawa *et al.*, 2000; Teuscher *et al.*, 2006; Hozayen *et al.*, 2016).

2.5.11. Effet immuno-modulateur

Selon une recherche, il a été prouvé que l'huile essentielle de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.) inhibe la fonction des splénocytes et des macrophages, entraînant une suppression de la réponse immunitaire humorale et cellulaire (Sarwar *et al.*, 2016).

2.5.12. Effet antiplaquettaire

L'extrait aqueux de feuilles de persil testé *in vitro* possède une forte action antiplaquettaire, dont les principes actifs responsables sont l'apigénine et la cosmosine (Chaves *et al.*, 2011). Incorporés précédemment dans les plaquettes humaines, les aglycones de kaempférol et d'apigénine réduisent leur adhésion à la surface revêtue de collagène et bloquent l'agrégation dépendante de la dose dans divers modèles *in vitro* (induction par l'ADP, le collagène et la thrombine) (Gadi *et al.*, 2012). Par ailleurs, l'administration par voie orale de l'extrait aqueux à des rats a inhibé l'agrégation plaquettaire *in vivo* et diminué de manière significative le temps de saignement *ex vivo* (Gadi *et al.*, 2009).

2.5.13. Effets sur le tractus gastro-intestinal

Les constituants présents dans l'huile essentielle de persil favorisent la production des fluides biliaires et gastriques, ce qui participe à une digestion améliorée (Teuscher *et al.*, 2006). L'extrait éthanolique de feuille a démontré des bénéfices sur l'ulcère peptique chez le rat grâce à ses propriétés anti-sécrétoires et cyto-protectrices, attribuées aux tanins, flavonoïdes et tri-terpènes (Al-Howiriny *et al.*, 2003). Néanmoins, l'eau extraite des graines de persil a démontré une action laxative *in vivo* en bloquant l'absorption du sodium et de l'eau en inhibant la pompe

Na⁺/K⁺- ATPase dans le côlon (Kreydiyyeh, 2001).

2.5.14. Effet antimicrobien

Une étude a montré que l'inhibition de la croissance d'*Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria innocua* et *Erwinia carotovora* a été observée grâce à l'utilisation de feuilles de persil lyophilisées (de 0,12 à 8 %) (Teuscher *et al.*, 2006). En outre, les extraits méthanoliques et aqueux provenant des feuilles et des tiges exercent une action antibactérienne contre *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli*. Cet effet est aussi attribué à la présence de furanocoumarines. Les extraits de feuilles montrent une plus grande efficacité en ce qui concerne les lésions cellulaires des deux bactéries, alors que les extraits de tiges possèdent une capacité d'inhibition supérieure sur la prolifération des deux bactéries (Wong et Kitts, 2006).

De plus, l'extrait méthanolique de feuille montre aussi une action antimicrobienne *in vitro* contre *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* et *Saccharomyces cerevisiae* (Ojala *et al.*, 2000). Par contre, l'extrait de feuille d'éthanol freine la prolifération de *Lactobacillus plantarum* et *Leuconostoc mesenteroides* (Farzaei *et al.*, 2013).

Partie expérimentale

Chapitre 1

Matériels et méthodes

1. Etude phytochimique des extraits

1.1. Matériel biologique

1.1.1. *Apium graveolens* L.

La plante *Apium graveolens* L. a été récoltée en mois de Décembre 2021 de la région d'El Maarif, Tighennif, dans la wilaya de Mascara. Cette espèce a été identifiée par des experts. Après la sélection du matériel sain, il a été nettoyé et bien séché par la suite dans une température ambiante, à l'abri de l'humidité et de la lumière. La conservation a été réalisée sous des conditions hermétiques et à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Tableau 13: Données géographiques de la zone de récolte

Plante	Zone	Latitude	longitude	Superficie	Altitude	Etage bioclimatique
<i>Apium graveolens</i> L.	Tighennif	35°25'0" Nord	0°19'59" Est	108 km ²	503 m	Semi-aride, sec et froid

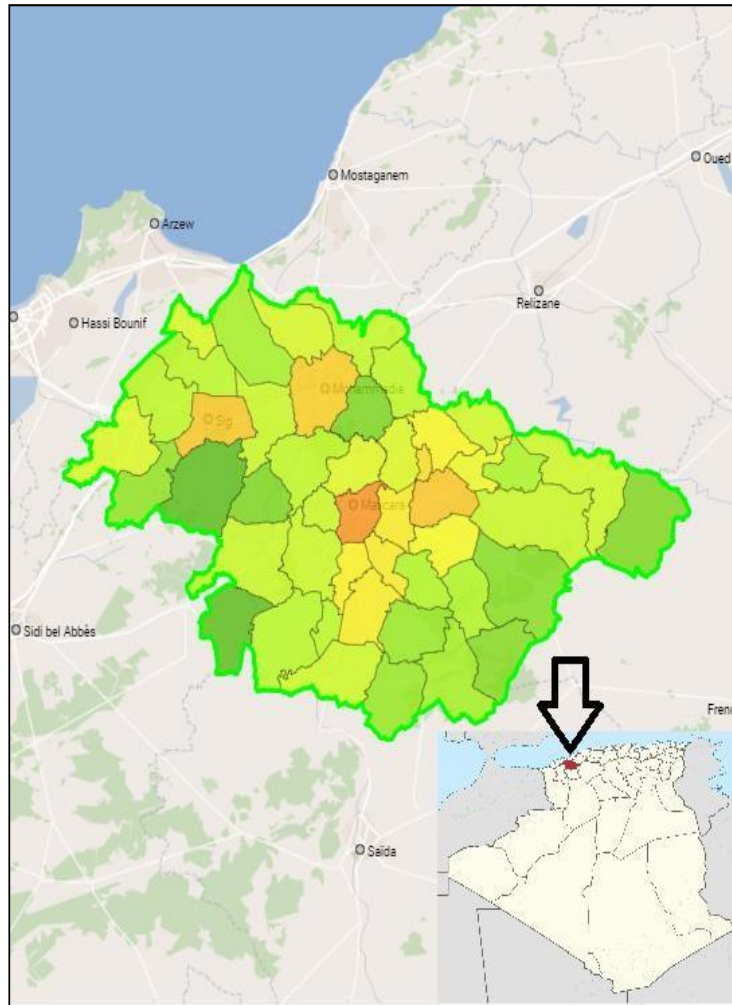


Figure 17: Carte géographique de la ville de Tighennif

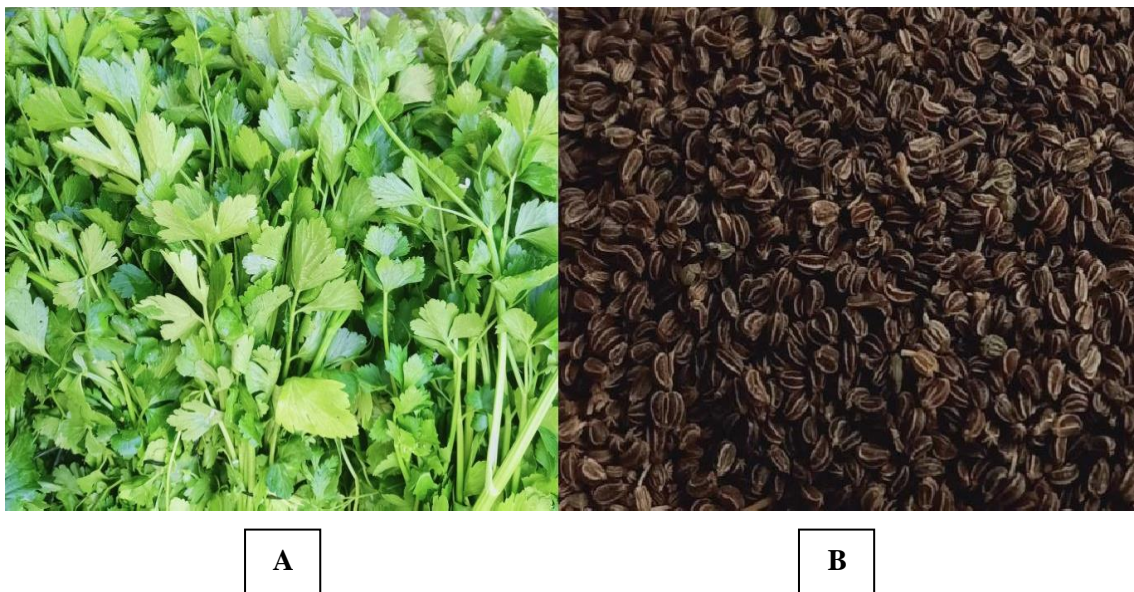


Figure 18: La plante étudiée *Apium graveolens* L.
A- Feuilles, B- Graines

1.1.2. *Petroselinum crispum* (Mill.)

La plante *Petroselinum crispum* (Mill.) a été cueillie en mois de Décembre 2021 de la région de Ben Si Ahmed, Kheireddine, dans la wilaya de Mostaganem. Cette espèce a été identifiée par des experts. Le matériel a été bien sélectionné et traité sous des conditions optimales de la récolte, du nettoyage, du séchage et de la conservation.

Tableau 14: Données géographiques de la zone de récolte

Plante	Zone	Latitude	longitude	Superficie	Altitude	Etage bioclimatique
<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.)	Kheireddine	35°58'52" nord	0°10'08" est	45 km ²	183 m	Semi-aride sec et chaud

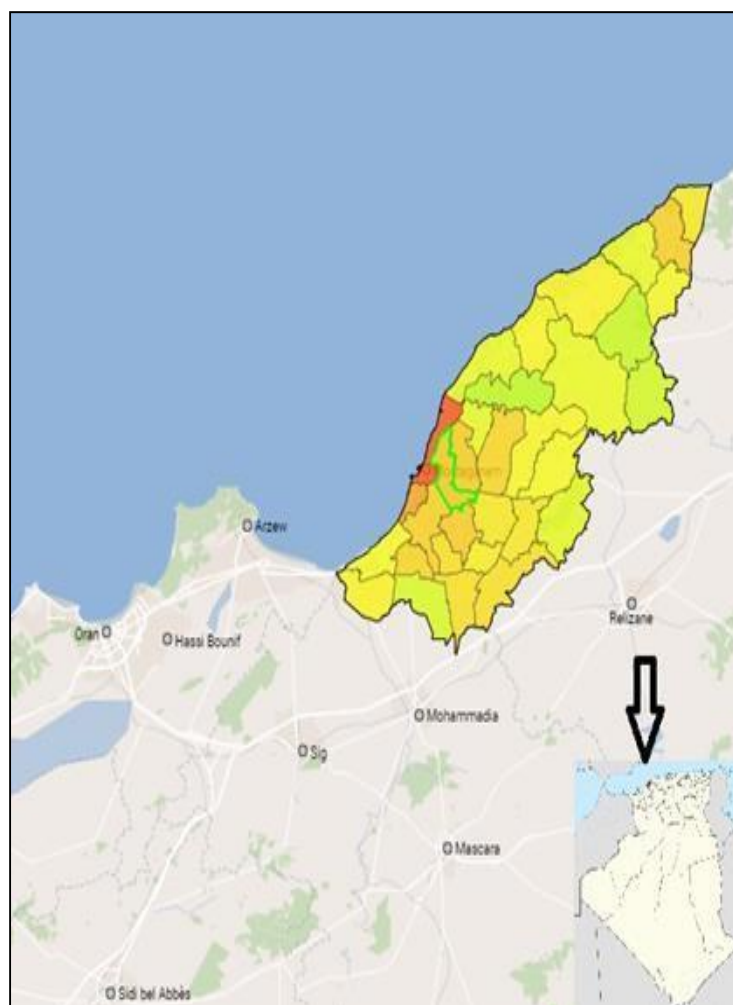


Figure 19: Carte géographique de la ville de Kheireddine

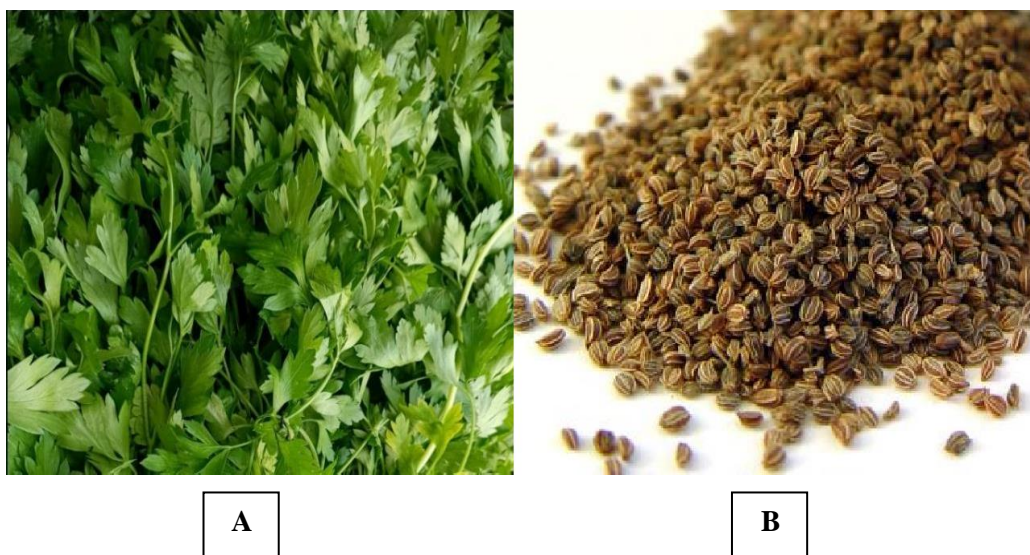


Figure 20: La plante étudiée *Petroselinum crispum* (Mill.)

A- Feuilles, B- Graines

1.2. Préparation des extraits

L'extraction a été réalisée au niveau du laboratoire de bioconversion, génie microbiologique et sécurité sanitaire (LBGMSS) au niveau de la faculté de sciences de la nature et de la vie à l'université de Mascara.

L'extrait méthanolique a été préparé par une macération pendant 24 h. Une quantité de 50 g de poudre végétale a été mélangée avec 500 mL de méthanol (80 %) à température ambiante, à l'abri de la lumière et sous une agitation continue par un agitateur magnétique. Après la filtration sous vide, l'extrait obtenu a subi une évaporation par un évaporateur rotatif, l'extrait a été lyophilisé par un lyophilisateur et conservé à 4 °C jusqu'à son utilisation postérieure.

Le rendement de l'extrait méthanolique brut de la plante représente le rapport entre la masse de l'extrait sec obtenu (lyophilisat) et la masse du matériel végétal traité, il est calculé selon la formule suivante :

$$R\% = (M / M_0) \times 100$$

- **M**: masse en grammes de l'extrait sec résultant;
- **M₀**: masse en grammes du matériel végétal traité.

1.3. Screening phytochimique

Les extraits méthanoliques (EMs) de plantes à étudier ont été criblés poursuivant plusieurs techniques et méthodes:

1.3.1. Test des phénols

Un volume de 2 mL de l'EM a été traité par une goutte de la solution de chlorure ferrique (FeCl_3 à 2 %). La formation de la couleur verte ou noire bleutée indique la présence des phénols (Adou *et al.*, 2017).

1.3.2. Test des tannins

Trois millilitres de l'EM ont été diluées avec du chloroforme et 1 mL d'anhydride acétique a été par la suite ajouté. Un volume de 1 mL d'acide sulfurique a été versé sur le mélange mais avec prudence. L'apparition de la couleur verte traduit la présence de tanins (M.A. Hossain *et al.*, 2013).

1.3.3. Test des flavonoïdes

L'extrait méthanolique (0.5 mL) a été traité par 10 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et quelques milligrammes de magnésium de tournesol. Après trois minutes d'incubation, l'apparition de la couleur rose-rouge ou jaune indique la présence des flavonoïdes (Haddouchi *et al.*, 2016).

1.3.4. Test des saponines

L'extrait méthanolique sec a été dilué dans de l'eau en secouant avec vigueur. La formation stable de la mousse (pendant 5 min) est un indicateur de la présence des saponines (Joshi *et al.*, 2013).

1.3.5. Test des alcaloïdes

Un mélange de l'EM (0,5 g) et 5 mL d'acide chlorhydrique aqueux à 1 % a été mis dans un bain-marie. Pour 1 mL de filtrat, quelques gouttes de réactif de Dragendorff ont été ajoutées. La formation de la précipitation ou la turbidité traduit la présence des alcaloïdes (Ismail *et al.*, 2014).

1.3.6. Test des anthraquinones

- **Anthraquinones libres**

Une quantité de 0,5 g de l'EM a été agitée avec 5 mL de chloroforme (CHCl_3) pendant 10 min puis filtré. Ce filtrat a été mélangé avec 5 mL de l'ammoniaque (NH_4OH). L'apparition de la couleur rose à la fin affirme la présence d'anthraquinones libres.

- **Anthraquinones combinées**

L'extrait méthanolique sec (1 g) a été mélangé avec 5 ml d'acide chlorhydrique (HCL) à 10 % et maintenu à l'ébullition pendant 5 min. Le filtrat froid a été dilué avec du chloroforme et mis dans un tube à essai. Un volume égal d'ammoniaque à 10 % a été ajouté à l'extrait de chloroforme. La couleur rose, rouge ou violette exprime la présence d'anthraquinones combinées (Abodunrin *et al.*, 2015).

1.3.7. Test des glycosides cardiaques

L'ajout d'un volume de 2 ml d'acide acétique glacial contenant une goutte de solution de chlorure ferrique (FeCl_3) et 1 ml de l'acide sulfurique (H_2SO_4) à l'EM. L'anneau brun indique la présence de glycosides cardiaques (Ismail *et al.*, 2014).

1.4. Analyse chromatographique de contenu polyphénolique par chromatographie liquide à haute performance à détecteur à barrettes de diodes (CLHP-Diode)**1.4.1. Protocole expérimental**

Dans le but d'évaluer le profil polyphénolique de l'extrait testé, l'analyse a été réalisée en utilisant l'identification par une chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP-Diode) avec YL Clarity Chromatography. L'instrument de la CLHP était fourni avec une colonne C18 et des détecteurs à barrette de diodes. La phase mobile était composée d'eau acidifiée à (1 %) acide formique/ acétonitrile et du méthanol a été appliqué comme solvant. La concentration de l'extrait était de (5 mg/ mL) et les composites ont été détectés à 254 nm sous un débit de (1 mL/ min) avec un mode gradient, puis les volumes d'injection ont été fixés à 20 μL . L'identification et la quantification des constituants phytochimiques ont été évaluées par comparaison avec des standards. La quantité de chaque phytocomposant a été exprimée en fonction de la surface du pic sans facteurs de correction (Annexe 1).

La figure 21 montre les différentes étapes de l'étude phytochimique.

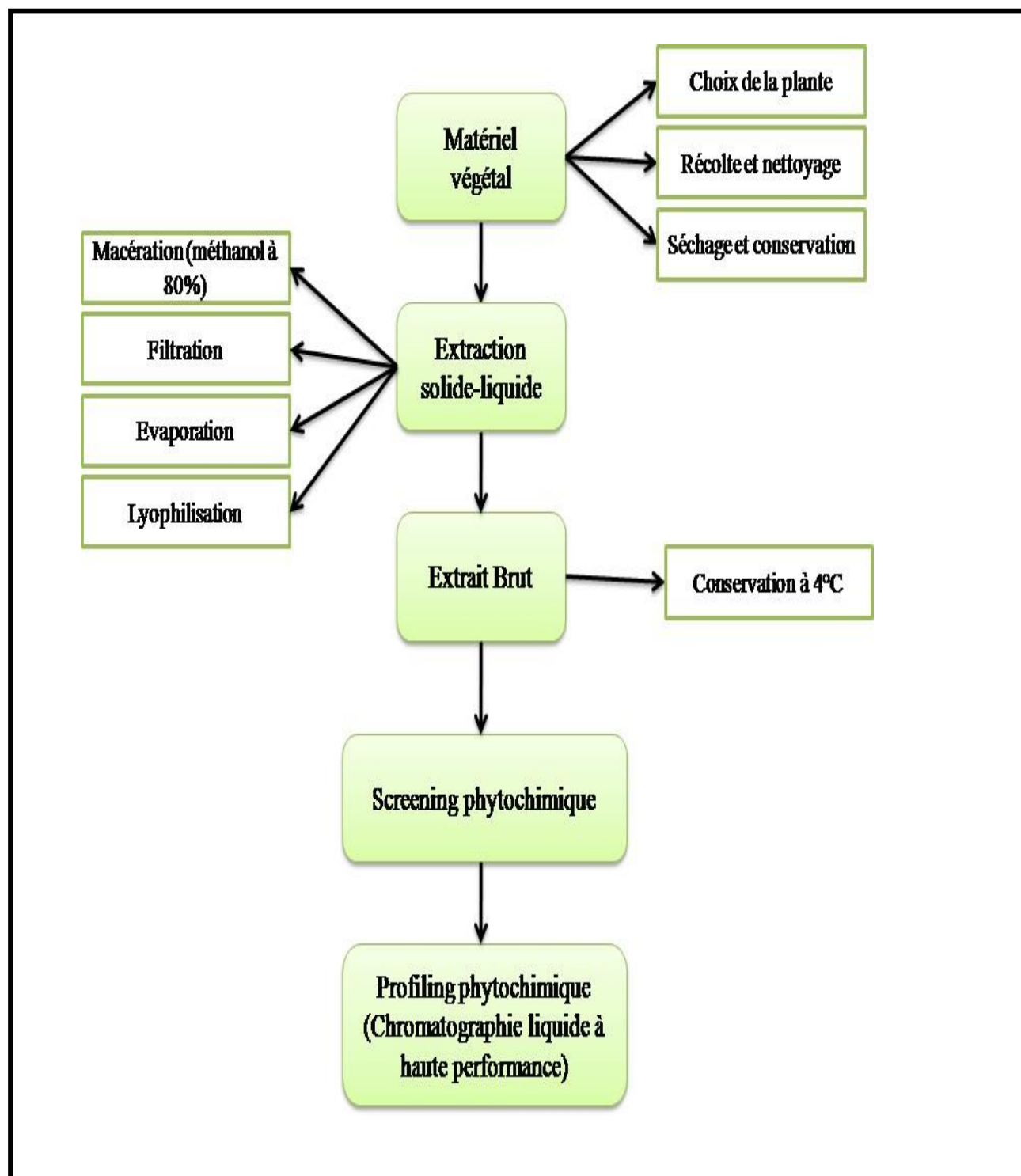


Figure 21: Schéma représentatif de l'étude phytochimique

2. Etude expérimentale

2.1. Activité antimicrobienne *in vitro*

2.1.1. Souche bactérienne

Le microorganisme utilisé dans cette expérimentation est la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli* ATCC 25922), il a été fourni par la faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.

A fin de confirmer l'identification de la souche bactérienne et d'étudier sa sensibilité vis-à-vis des antibiotiques, nous avons opté à réaliser des analyses par le système d'identification microbienne Vitek 2 de BioMérieux (BioMérieux, Lyon, France).

2.1.2. Protocole expérimental

2.1.2.1. Technique de diffusion sur milieu solide

La technique de diffusion en milieu gélosé a été adaptée pour effectuer le test de sensibilité de la bactérie aux différents EMs *in vitro* (NCCLS, 1997; Rebecca *et al.*, 2011).

A. Préparation des concentrations des extraits méthanoliques

Dans cette étude, les concentrations efficaces à effet antimicrobien des EMs ont été sélectionnées en fonction de tests préliminaires, utilisant une gamme de concentrations ascendantes préparées par dilutions binaires.

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10 %, qui ne possède aucun effet antimicrobien, a été utilisé pour solubiliser les extraits. La filtration des solutions préparées est réalisée avec des filtres stériles de porosité de 0.22 µm dans un environnement aseptisé pour prévenir toute contamination externe.

B. Préparation de l'inoculum

Une suspension bactérienne, correspondant à un standard de 0,5 McFarland, a été préparée dans une solution saline stérile (0,8 % NaCl) à partir d'une culture âgée de 18 h. Cette densité équivaut à une concentration finale de 10^6 à 10^8 bactéries (CLSI, 2006; Noumi *et al.*, 2011).

La suspension bactérienne jeune a été inoculée en réalisant des stries serrées sur la surface de la gélose Mueller Hinton à l'aide d'un écouvillon. Des disques buvards stériles de 6 mm de diamètre ont été saturés avec 20 μ L d'extrait par disque (C1 = 200 mg/ mL, C2 = 100 mg/ mL, C3 = 50 mg/ mL et C4 = 25 mg/ mL), les disques témoins négatifs ont été traités avec du DMSO à 10 %.

Les boîtes ont été conservées à 4 °C pendant 2 h, puis incubés à 37 °C durant 18 à 24 h. L'évaluation de l'effet inhibiteur des EMs étudiés a été réalisée à travers la mesure des diamètres de zones d'inhibition de la croissance bactérienne en comparaison avec le contrôle positif (Mighri *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2006).

La qualification d'une substance comme étant inefficace si son diamètre d'inhibition est inférieur à 8 mm, tandis qu'elle est considérée comme efficace si ce diamètre se situe entre 9 et 14 mm. Toutefois, elle est considérée comme hautement efficace lorsque le diamètre varie entre 15 et 19 mm, et d'une efficacité exceptionnelle si le diamètre dépasse les 20 mm.

2.1.2.2. Technique de microdilution

2.1.2.2.1. Détermination de la concentration minimale inhibitrice

La CMI a été établie en suivant la technique de microdilution proposée par Howaida *et al.*, (2002), en utilisant des plaques de microtitration disposant de 96 puits.

Un bouillon Mueller Hinton a été utilisé comme milieu de culture. Une quantité de 50 μ L de ce bouillon a été ajoutée dans chaque puit. De plus, une quantité de 50 μ L de l'extrait à étudier à une concentration élaborée a été ajoutée dans la première cupule pour obtenir une concentration de 200 mg/ mL (une solution mère de 400 mg/ mL a été préparée en diluant 20 mg de chaque extrait dans 50 μ L de DMSO à 10 %).

Dans la seconde cupule, une quantité de 50 μ L du mélange (bouillon-extrait) a été ajouté (C2 = 100 mg/ mL) puis 50 μ L du mélange ont été transférés de la seconde vers la troisième (C3 = 50 mg/ mL), et ainsi de suite jusqu'à la huitième cupule (C8 = 1,56 mg/ mL), dans le but d'effectuer une série de dilutions à $\frac{1}{2}$.

L'étape finale consiste à incorporer 50 μ L de la suspension bactérienne, ajustée à une densité de 0,5 Mc Farland, dans chaque cupule. Les microplaques ont été incubées à 37 °C

après couverture avec un couvercle stérile.

La CMI représente la concentration minimale capable d'empêcher toute culture visible, à partir d'un inoculum standard et suite à 18 h d'incubation à 37 °C, fournissant ainsi une indication de son effet bactériostatique (Courvalin et Leclercq, 2006; Li, 2000).

2.1.2.2.2. Détermination de la concentration minimale bactéricide

Selon la CMI, les puits qui n'ont présenté aucune croissance microbienne observable à l'œil nu sont ré-isolés sur de la gélose Mueller Hinton. L'incubation se déroule à une température de 37 °C pendant une durée de 24 heures. La concentration minimale bactéricide (CMB) est définie comme la plus faible concentration à laquelle aucune colonie microbienne n'est observée (99,99 % de destruction).

2.2. Test de toxicité

Afin d'évaluer la toxicité des EMs à étudier, un test a été réalisé *in vivo*.

2.2.1. Principe

Ce test vise à étudier les effets toxiques de l'extrait méthanolique sur la base des critères établis par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (OCDE, 2008).

Les principaux résultats, tels que les postures corporelles, les mouvements, les tremblements ainsi que la sensibilité au toucher, le réflexe de redressement, le comportement alimentaire, etc., seront mentionnés tout au long des sept jours de l'expérimentation.

2.2.2. Matériel biologique

La présente étude a été réalisée sur des rats mâles et femelles de la souche Wistar pesant 200 ± 25 g. Ces animaux sont élevés au niveau de la station de la faculté de sciences de la nature et de la vie à l'université de Mascara. Avant le test, les rats sont pesés, marqués et soumis à jeûne, une nuit avant leur utilisation.

2.2.3. Protocole expérimental

Pour réaliser ce test, un effectif de 30 rats a été sélectionné au hasard et répartis en 05 groupes, ces animaux sont mis à jeûne 12h avec un accès libre à l'eau. Chaque groupe reçoit

per os la solution test à différentes doses:

- **Groupe 01:** Reçoit de l'eau physiologique (NaCl à 0,9 %)
- **Groupe 02:** Reçoit de l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L. (FAG)

à une dose de 100 mg/ kg

- **Groupe 03 :** Reçoit de l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L. (GAG)

à une dose de 50 mg/ kg

- **Groupe 04:** Reçoit de l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.) (FPC) à une dose de 100 mg/ kg

- **Groupe 05 :** Reçoit de l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.) (GPC) à une dose de 50mg/ kg

Les animaux ont été observés pendant les sept jours suivants l'administration de l'extrait, la mortalité, les changements de couleur de la peau, de la membrane et de la pupille ont été enregistrés.

2.3. Activité antimicrobienne *in vivo*

2.3.1. Matériel biologique

2.3.1.1. Animaux expérimentaux

Les animaux expérimentaux utilisés dans cette investigation étaient des rats Wistar de sexes mâle et femelle pesant (220 ± 25 g) ($n = 42$). Ils ont été élevés à l'animalerie de la faculté des sciences de la vie et de la nature, à l'université de Mascara. Les animaux ont été hébergés dans des conditions standard optimales de température (25 ± 2 °C) et d'humidité relative (60 % à 70 %) avec un rythme nycthéméral (cycle lumière/obscurité de 12 h). Ils bénéficiaient d'une nourriture standard et l'eau était fournie *ad libitum*. Les animaux expérimentaux ont été manipulés en accord avec le principe de la directive 2010/63/UE concernant la protection des animaux à des fins de recherche scientifique (2010). Cette étude expérimentale a été réalisée après un jeûne d'une nuit, avec l'accès libre à l'eau. Toutes les expérimentations ont été réalisées sous des conditions aseptiques.

2.3.1.2. Souche bactérienne

Le microorganisme utilisé dans cette expérimentation est la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli* ATCC 25922), fourni par la faculté des sciences de la nature et de la vie, à l'université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.

2.3.2. Protocole expérimental

2.3.2.1. Induction de l'infection entérique

Pour mettre en évidence l'activité antimicrobienne, l'extrait méthanolique a été étudié sur un modèle d'infection intestinale induite par *Escherichia coli* (Yunana *et al.*, 2018).

2.3.2.1.1. Préparation de la suspension bactérienne

A fin d'évaluer l'activité antimicrobienne des extraits méthanoliques de plantes étudiées, une suspension bactérienne a été préparée à partir de jeunes colonies à la phase de croissance exponentielle. Ces colonies sont obtenues après incubation de 18 à 24 h à 37 °C.

Pour cela, de pures colonies ont été diluées dans de l'eau physiologique stérile (0,9 %) pour avoir une suspension bactérienne calibrée à 0,5 Mac Farland qui correspond à une concentration de 10^8 UFC/ml.

2.3.2.1.2. Injection de la suspension bactérienne

L'injection de 1 mL de la suspension bactérienne d'*E. coli* fraîchement préparée a été réalisée par voie intra-péritonéale pour tous les groupes expérimentaux sauf le groupe contrôle négatif (CN) (Figure 22).



Figure 22: Injection intra-péritonéale de la suspension bactérienne

2.3.2.2. Confirmation de l'infection

Pour assurer l'infection à *E. coli* chez les rats expérimentaux, des hémocultures ont été effectuées 24 h après l'induction. Un prélèvement sanguin par la queue a été réalisé. Le sang a été mis en cultures sur un milieu de culture de Mac Conkey. Les boîtes ont été ensuite incubées pendant 24 h à 37 °C.

2.3.2.3. Traitement des rats

48 heures après l'induction et la confirmation de l'infection, le traitement par voie orale des différents groupes de rats expérimentaux a été réalisé (Figures 23 et 24).

- **Groupe contrôle négatif (CN):** non infecté non traité, reçoit une solution saline (0,9 %)
- **Groupe contrôle positif (CP):** infecté non traité, reçoit de une solution saline (0,9 %)

- **Groupe contrôle positif amoxicilline + acide clavulanique (CPAC):** infecté traité, reçoit de l'antibiotique (amoxicilline + acide clavulanique) à une dose de 4 mg/kg
- **Groupe (CFAG):** infecté traité, reçoit de l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L. à une dose de 100 mg/ kg
- **Groupe (CGAG):** infecté traité, reçoit de l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L. à une dose de 50 mg/ kg
- **Groupe(PFPC):** infecté traité, reçoit de l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.) à une dose de 100 mg/ kg
- **Groupe(PGPC):** infecté traité, reçoit de l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.) à une dose de 50 mg/ kg

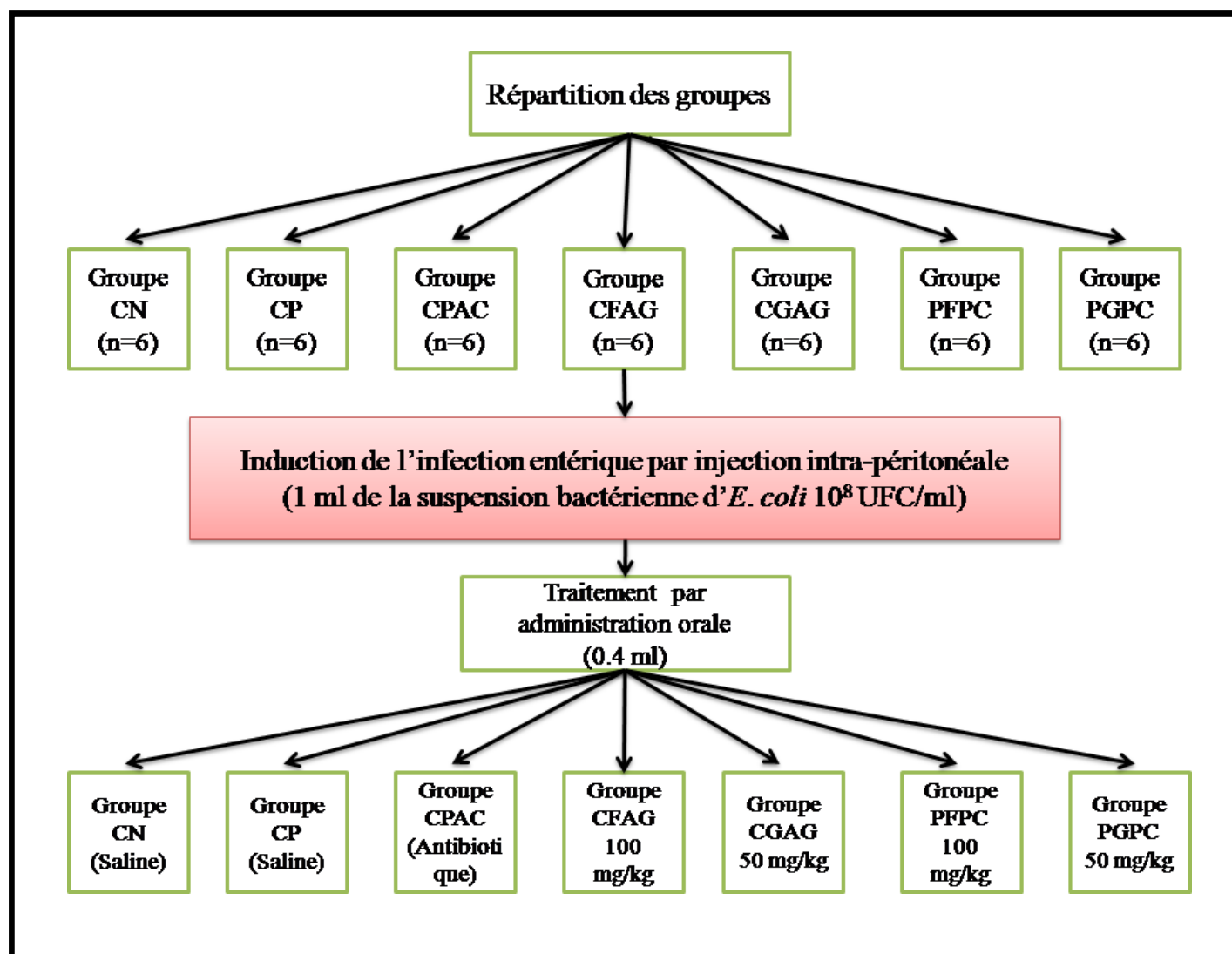


Figure 23: Diagramme de la répartition des groupes expérimentaux
-étude *in vivo*-

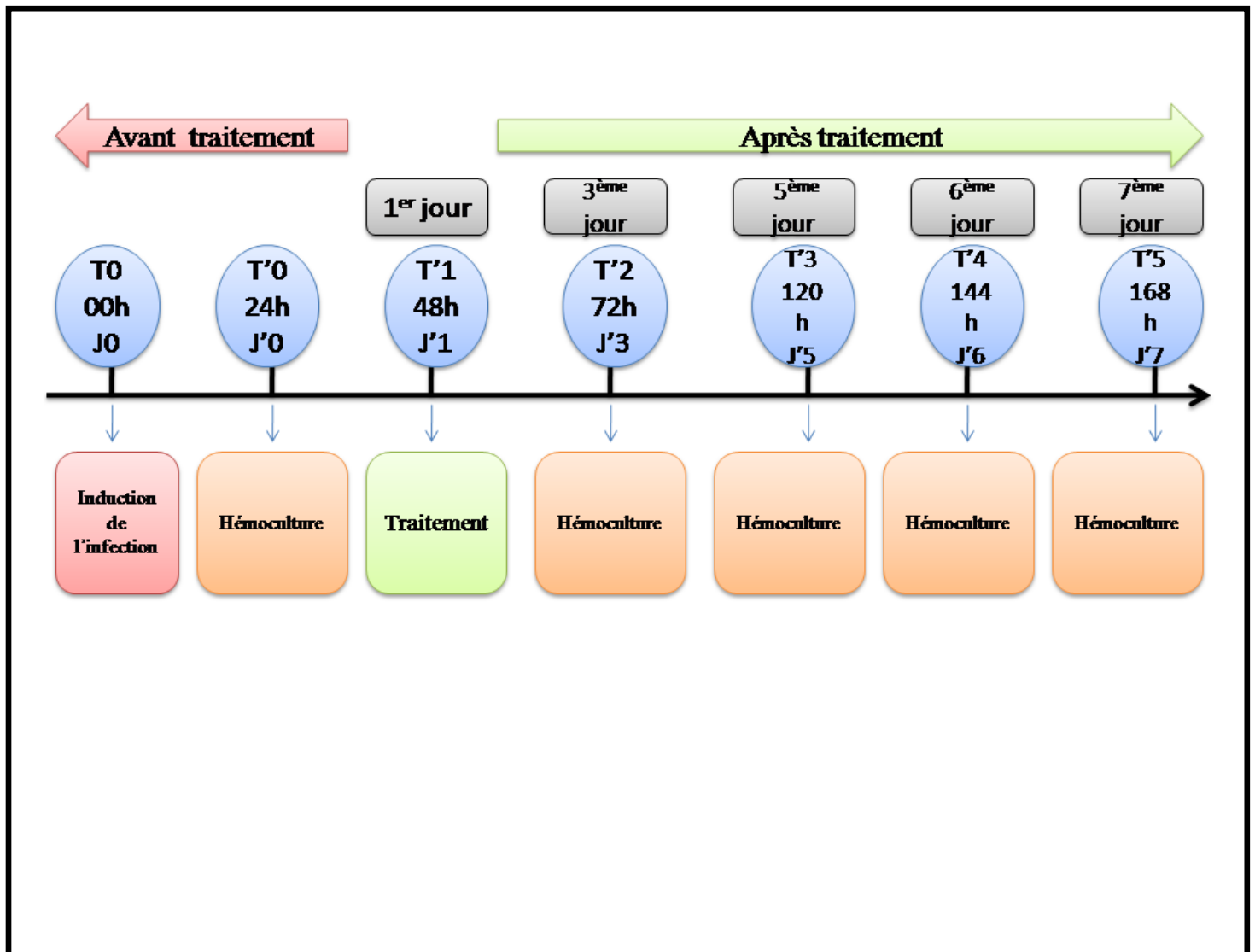


Figure 24: Diagramme de l'activité antimicrobienne -étude *in vivo*-

2.3.2.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne *in vivo***2.3.2.4.1. Examen clinique**

Le suivi clinique des animaux expérimentaux pendant toute la durée de l'étude a permis de contrôler le comportement et l'état de santé de chaque animal pour mieux évaluer l'activité antimicrobienne des extraits étudiés. L'étude symptomatologique comprenant l'observation de l'aspect des selles, l'évolution pondérale et la mesure de la température rectale a été effectuée quotidiennement.

2.3.2.4.2. Examen sanguin**2.3.2.4.2.1. Détection de la bactérie *Escherichia coli***

Dans le but d'évaluer l'activité antimicrobienne, la détection d'*E. coli*, pendant la durée de l'investigation, a été réalisée par des hémocultures pour tous les groupes expérimentaux, 24 h et 72 h après l'induction de l'infection. Cette procédure a été régulièrement répétée trois fois, pendant 48, 72 et 144 h respectivement.

2.3.2.4.3. Examen microbiologique**2.3.2.4.3.1. Evaluation de la translocation bactérienne****2.3.2.4.3.1.1. Protocole expérimental****A. Echantillons**

A la fin de l'expérimentation, après un jeun d'une nuit les rats ont été anesthésiés par l'hydrate de chloral ($C_2H_3Cl_3O_2$) à 10 % et sacrifiés et les différents organes ont été prélevés (l'iléon, le foie, le rein et la rate). Une partie des organes a été conservée dans l'eau physiologique stérile (0,9 %) et l'autre partie a été maintenue dans du formol (10 %). Le travail a été réalisé dans des conditions aseptiques.

B. Méthodes

L'examen microbiologique a été effectué pour évaluer la translocation bactérienne dans les organes internes stériles. Les échantillons (le rein et la rate) ont été rincés dans une solution saline stérile à fin d'éliminer toute trace de sang.

Pour préparer des cultures microbiennes, chaque échantillon a été immédiatement homogénéisé dans 0,9 mL de solution Ringer stérile. Une quantité de 0,1 mL de chaque échantillon a été cultivée sur l'agar Mac Conkey (pour *E. coli*), Columbia (pour les aérobies), Sabouraud (pour *C. albicans*), Bile-Esculine-Azoture (BEA) (pour les entérocoques), Viande-Foie (VF) (pour les anaérobies) et Man, Rogosa, Sharpe (MRS) (pour les lactobacilles). Pour chercher les germes aéro-anaérobies, les boîtes de culture ont été incubées pendant 24 à 48 h à 37 °C et pendant 72 h à la même température dans des jarres d'anaérobiose pour identifier des germes anaérobies. La translocation bactérienne a été considérée comme positive si le nombre dépassait 100 colonies formant des unités par gramme de tissu (Li *et al.*, 2009).

2.4. Etude histologique

A fin d'évaluer l'activité histologique des extraits méthanoliques étudiées, une étude histopathologique a été menée au niveau du service d'anatomie pathologique à l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran (HMRUO).

2.4.1. Protocole expérimental

2.4.1.1. Echantillons

Après le sacrifice, l'étude anatomopathologique a été effectuée sur les organes prélevés (l'iléon, le foie, le rein et la rate).

2.4.1.2. Méthodes

A. Fixation

Les organes prélevés sont fixés dans du formol dilué à 10 %.

B. Macroscopie

- Réalisation des fragments pour chaque organe,
- Introduction de ces fragments dans des cassettes d'inclusion, ces dernières ont été marquées sur leur bord.

C. Circulation

Introduction des cassettes dans un appareil de circulation ou de déshydratation durant 24

heures en passant par 12 bacs comme suite:

- Bac1: formol à 10 % durant une heure et demi-heure,
- Bac2: alcool éthanol à 50° durant une heure,
- Bac3: alcool éthanol à 60° durant une heure,
- Bac4: alcool éthanol à 70° durant une heure,
- Bac5: alcool éthanol à 80° durant une heure,
- Bac6: alcool éthanol à 90° durant une heure,
- Bac7: alcool éthanol à 96° durant une heure,
- Bac8: xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac9: xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac10: xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac11: paraffine liquide durant deux heures,
- Bac12: paraffine liquide durant deux heures.

D. Inclusion et enrobage

Le paraffinage a lieu grâce à un appareil muni d'un compartiment alimenté en chaleur pour faire couler la paraffine (56 °C-58 °C), et d'une plaque refroidissante sur laquelle est mis un moule métallique contenant les cassettes où les pièces sont mises. Une fois les pièces couvertes de paraffine liquide, elles sont laissées refroidir sur une plaque à froid (- 2 °C), ainsi, l'obtention des blocs qui seront utilisés pour donner de fines coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe des pièces.

E. Coupe

Des coupes de 4 µm sont réalisées à l'aide d'un microtome, le ruban fractionné est porté sur une lame de verre. La lame est mise sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement et éviter la formation des plis. Les lames sont marquées sur leur bord par un stylo à diamant. Elles sont ensuite mises dans un plateau et l'incubation est effectuée sous une température de (50 °C-56 °C) pendant toute la nuit.

F. Coloration

La coloration a lieu dans un appareil spécifique avec de l'Hématoxyline Eosine, les

échantillons sont traités par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme suit :

- 3Bacs de xylène durant 5min chacune,
- 3Bacs d'éthanol de concentration de 50°,60°,90°,
- 1Bac d'eau distillée pendant 5 min,
- 1Bac d'hématoxyline d'Harris durant 8 min,
- 1Bac de solution de lavage, pour faire laver les lames pendant 5 min,
- 1Bac d'alcool-acide durant 3s,
- 1Bac de solution de lavage,
- 1Bac d'eau ammoniacale durant 15 s,
- 1Bac de solution de lavage durant 5 min,
- 1Bac d'éosine durant 3 min suivi par un lavage pendant 5 min,
- 2Bacs d'éthanol de 5 min pour chacun,
- 2Bacs de xylène de 5 min pour chacun.

J. Montage

Une goutte d'une solution (EUKITT) est déposée permettant l'adhésion sur la lame, en présence d'une lame propre et sèche en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'air. La lamelle est adhérente et la préparation est prête pour l'observation microscopique.

H. Lecture microscopique

La lecture est réalisée par un photo-microscope (Leica Microsystems, Wetzlar, Allemagne) où chaque coupe est photographiée (Annexe 06).

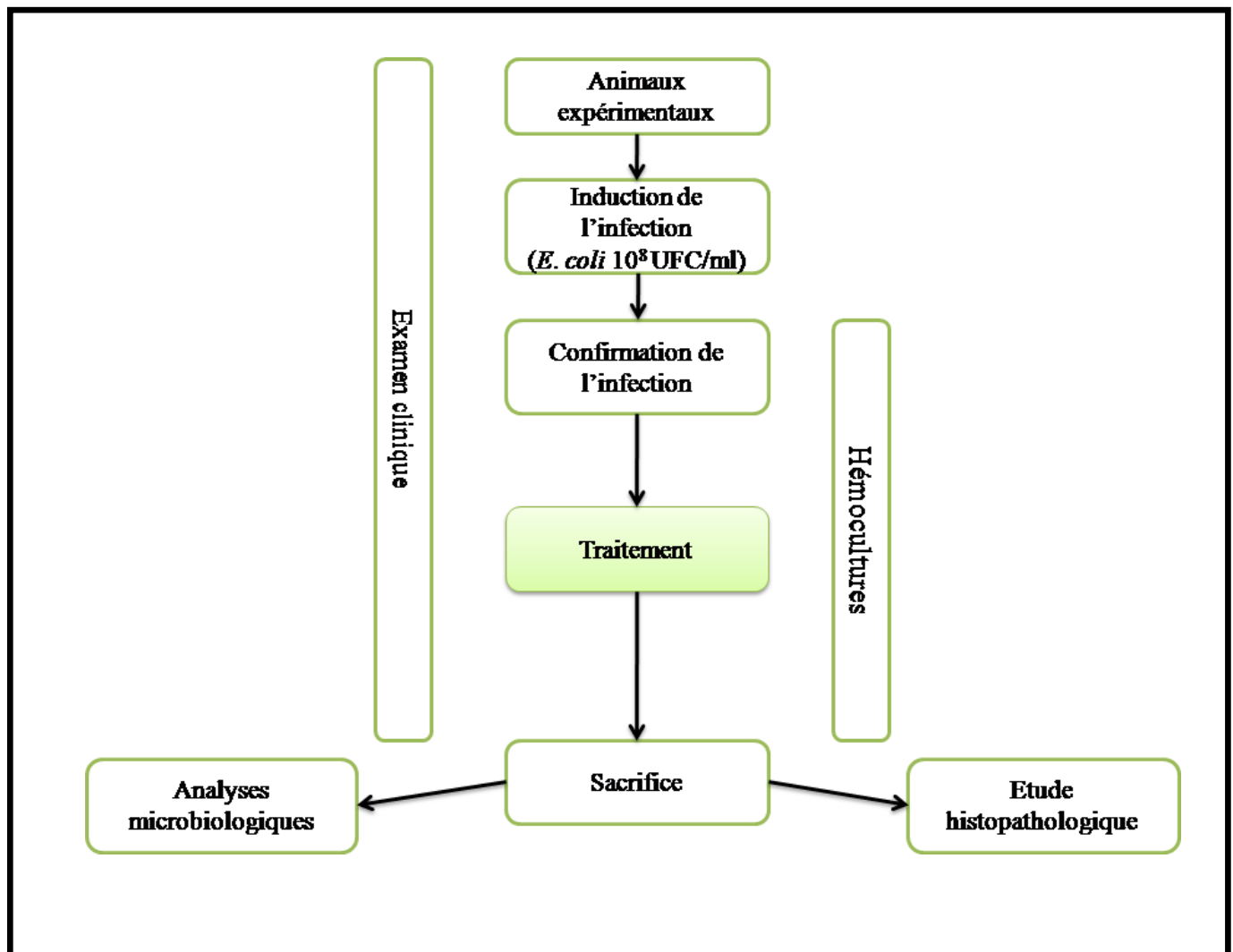


Figure 25: Schéma représentatif de l'activité antimicrobienne -étude *in vivo*-

3. Etude *in silico*

3.1. Activité antimicrobienne et anti-inflammatoire *in silico* (le docking moléculaire)

Après les études expérimentales, une étude *in silico* (le docking moléculaire = amarrage moléculaire) a été exécutée à fin d'étudier les mécanismes d'action des biomolécules comprises dans les extraits méthanoliques de plantes étudiées (Figure 26).

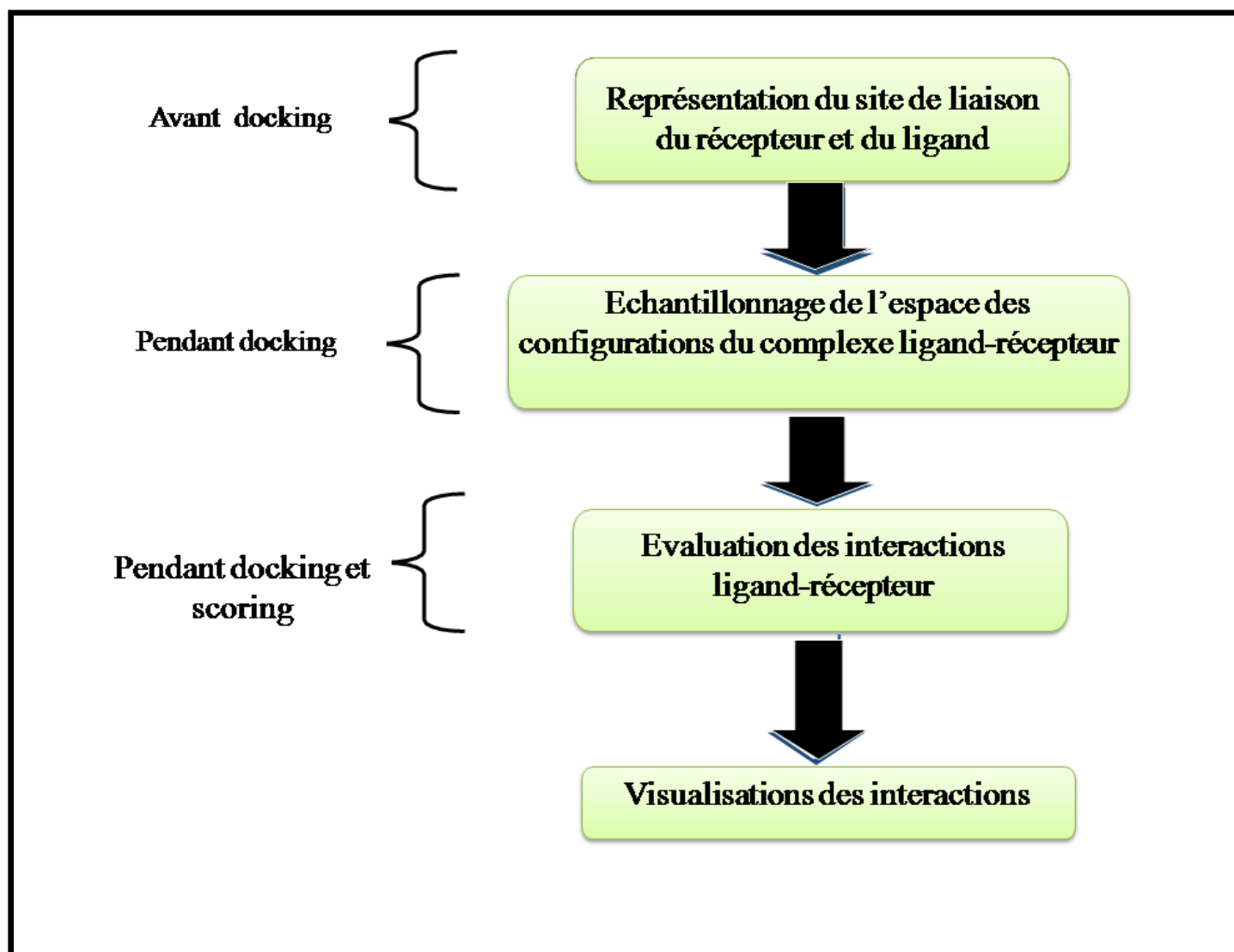


Figure 26: Protocole général du docking moléculaire (Dekir, 2023)

3.1.1. Protocole expérimental

Les structures cristallines initiales de la dihydroptéroate synthase (DHPS) (Yan *et al.*, 2012) et de la cyclooxygénase-2 (COX-2) (Rowlinson *et al.*, 2003) utilisées dans cette étude ont été extraites de la banque de données sur les protéines du RCSB (<http://www.pdb.org>), avec les identifiants PDB 3TZF et 1PXX (Structure cristalline du diclofénacé au site actif de la cyclooxygénase de la COX-2), respectivement. Ces protéines ont été sélectionnées comme récepteurs pour les études de docking et ont été préparées et minimisées en énergie à l'aide de l'outil Protein Preparation Wizard de la suite Schrödinger (Sastry *et al.*, 2013).

Les composés analysés dans ce travail ont été traités avec LigPrep (Release, 2015) pour garantir des états de protonation et un typage atomique corrects. Au cours de cette étape, des atomes d'hydrogène ont été ajoutés et des ordres de liaison ont été attribués en conséquence. Une grille de docking a ensuite été générée à l'aide du protocole Receptor Grid Generation dans Maestro (Friesner *et al.*, 2004), les centroïdes des ligands co-cristallisés étant définis comme les centres de la grille. Les paramètres par défaut ont été appliqués pour la génération de la grille. Enfin, des simulations de docking flexibles ont été réalisées en mode simple précision (SP) (Friesner *et al.*, 2006).

4. Etude statistique

L'étude statistique a été réalisée selon l'analyse d'ANOVA. Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm écart type et les valeurs ont été considérées significatives pour $P \leq 0,05$.

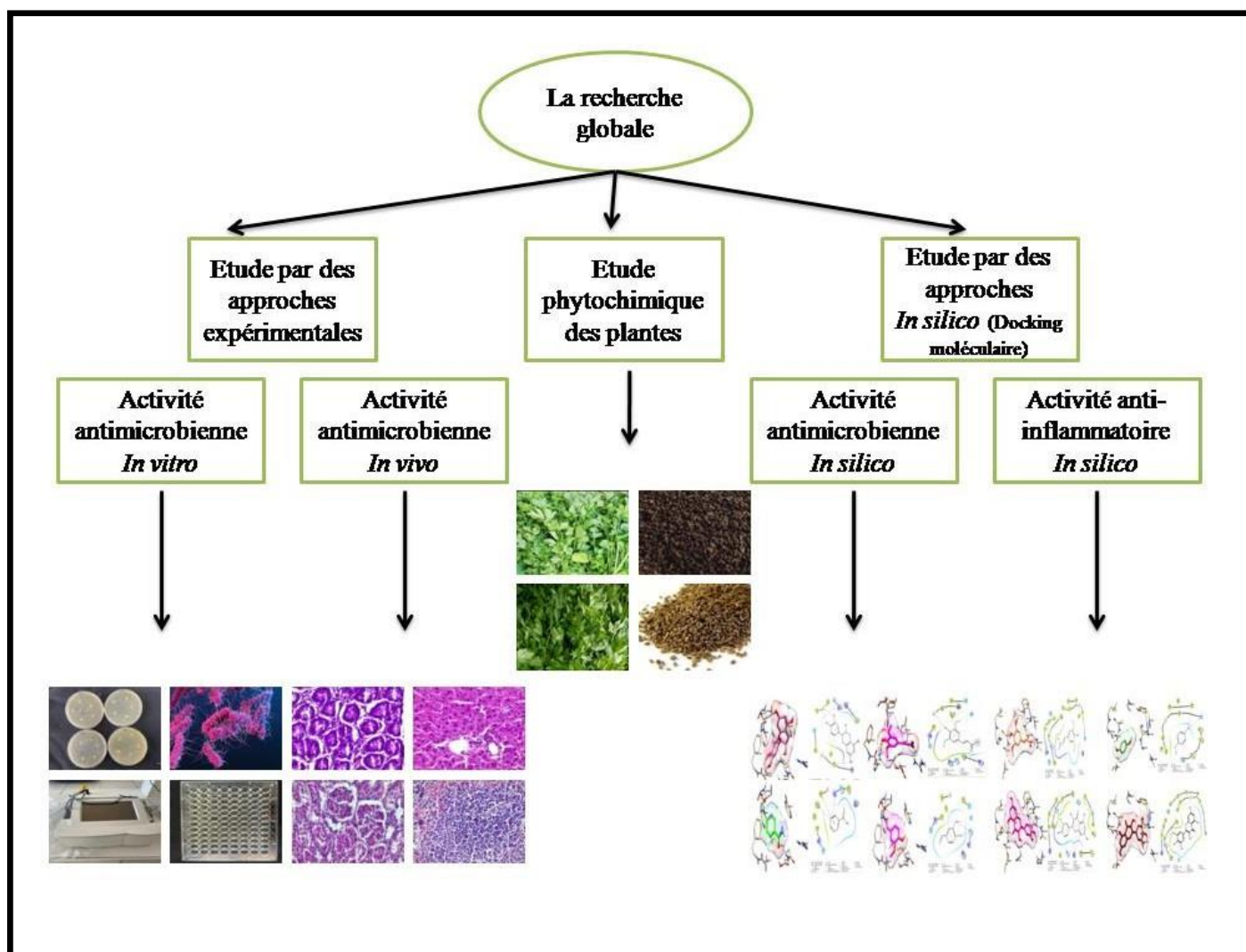


Figure 27: Schéma représentatif de la présente étude

Chapitre 2

Résultats

1. Extraction

Les extraits méthanoliques (EMs) obtenus à partir de différentes parties de plantes étudiées sont des extraits lyophilisés à différents rendements avec couleurs, aspects et odeur diversifiés (Tableau 15) et (Figure 28).

Tableau 15: Rendements des extraits méthanoliques de plantes étudiées

Plante	Partie	Extrait méthanolique	Rendement (%)	Couleur	Aspect	Odeur
<i>Apium graveolens</i> L.	Feuille	FAG	35,68	Vert	Visqueux	Piquante-fraiche
	Graine	GAG	11,74	Marron	Poudre humide	Piquante-prononcée
<i>Petroselinum crispum</i> (Mill.)	Feuille	FPC	13,32	Vert	Visqueux	Piquante-fraiche
	Graine	GPC	12,86	Marron clair	Poudre sèche	Piquante-prononcée



Figure 28: Extraits méthanoliques de différentes parties de plantes étudiées

FAG: Extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: Extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L., FPC: Extrait méthanolique de feuille de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: Extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

2. Screening phytochimique

Le screening phytochimique est une méthode à souligner les familles chimiques incorporant les métabolites secondaires qui rentrent dans la composition chimique d'une plante médicinale, et d'avoir une idée sur ses propriétés pharmacologiques assurées par ces molécules bioactives.

A fin de mettre en évidence ces phytoconstituants, différentes techniques ont été manipulées sur les de plantes étudiées. L'analyse qualitative des EMs montre la présence de plusieurs familles chimiques avec différentes intensités à savoir: les phénols, les tanins, les flavonoïdes, les saponines, les alcaloïdes et les glucosides cardiaques tandis que les anthraquinones sont absents dans tous les EMs testés (Tableau 16).

Tableau16: Screening phytochimique des extraits méthanoliques de plantes étudiées

Phytoconstituants	FAG	GAG	FPC	GPC
Phénols	++	++	++	++
Tanins	+	+	+	+
Flavonoïdes	++	++	++	++
Saponines	+	+	+	+
Alcaloïdes	+	+	+	+
Anthraquinones libres	-	-	-	-
Anthraquinones combinés	-	-	-	-
Glucosides cardiaques	+	++	+	++

FAG: Extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: Extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; FPC: Extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: Extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.); +: Résultat positif; -: Résultat négatif

3. Analyse par chromatographie à haute performance à détecteur à barrettes de diodes

La chromatographie à haute performance à détecteur à barrettes de diodes (CLHP-Diode), la méthode qui a été réalisée pour conduire à la qualification et la quantification de la composition chimique des EMs des deux plantes étudiées.

Les chromatogrammes de différents EMs d'*A. graveolens* L. et de *P. crispum* (Mill.) révèlent la présence de diverses biomolécules avec différentes quantités.

Les tableaux et les figures suivants montrent les résultats de la CLHP-Diode.

Tableau 17: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.

Pic	Temps de Rétention [min]	Surface [%]	Nom du composant
1	4,413	3,8	acide ascorbique
2	11,627	4,4	vanilline
3	16,290	4,8	rutine
4	17,977	16,9	myricétine
5	19,573	12,7	acide hydroxyanisole butylé
6	29,860	57,3	quercétine
	Total	100,0	

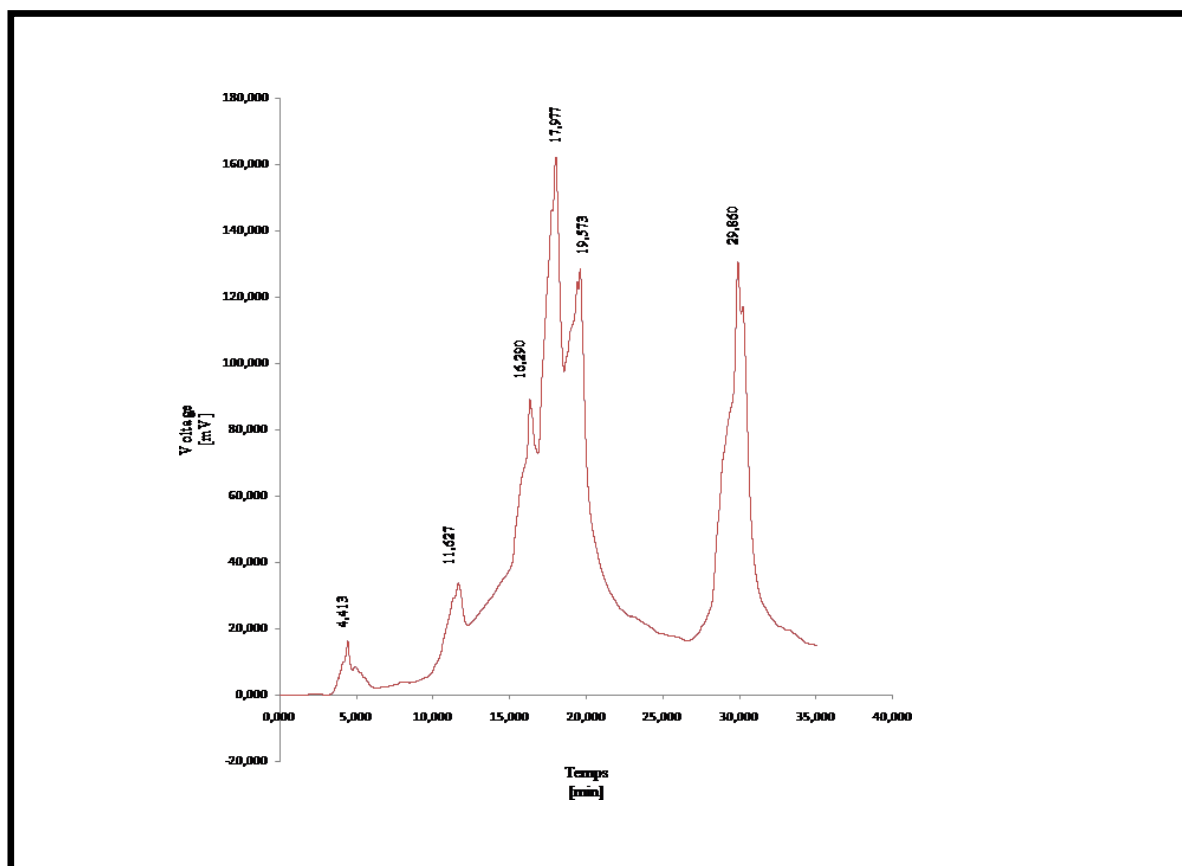


Figure 29: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.

Tableau 18: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.

Pic	Temps de Rétention [min]	Surface [%]	Nom du composant
1	3,093	49,9	acide sinapique
2	3,820	25,4	acide ascorbique
3	19,567	6,1	acide hydroxyanisole butylé
4	26,777	7,6	/
5	27,300	2,6	/
6	29,540	8,2	quercétine
7	34,817	0,2	/
	Total	100,0	

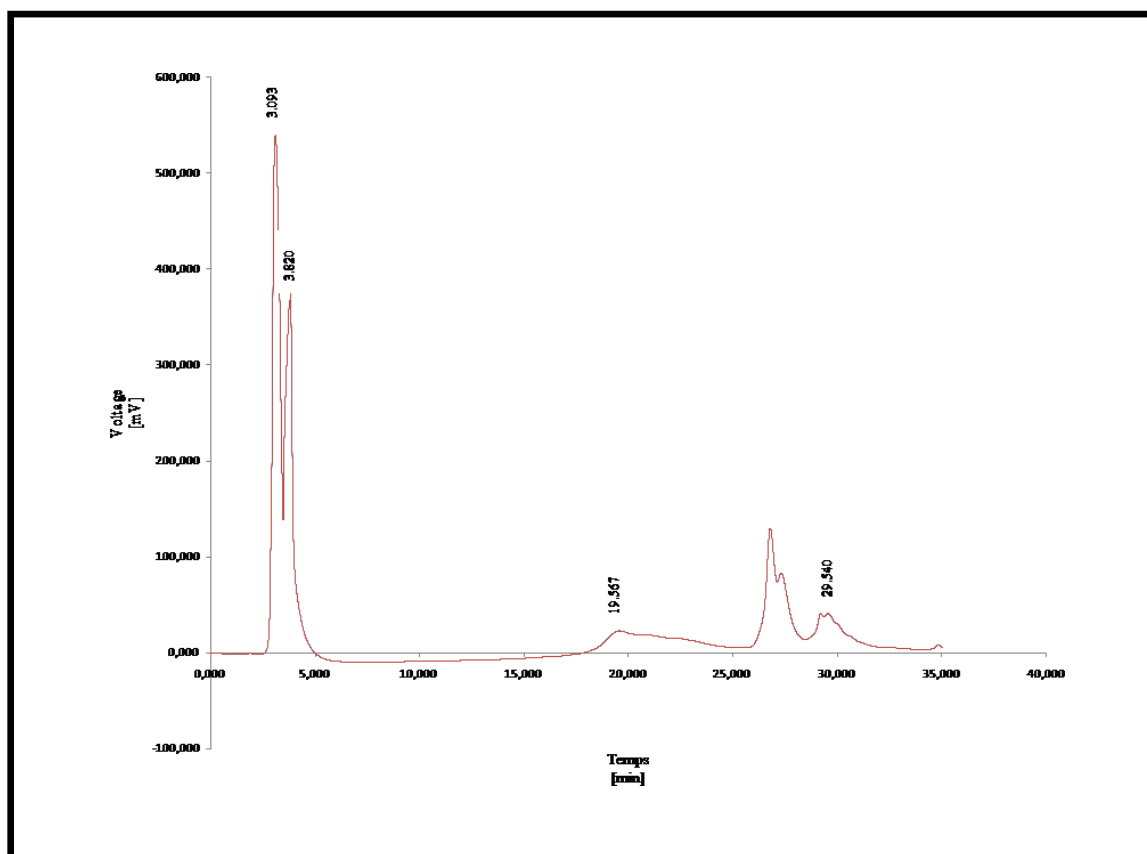


Figure 30: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.

Tableau 19: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.)

Pic	Temps de Rétention [min]	Surface [%]	Nom du composant
1	0,853	0,1	/
2	3,260	81,9	acide sinapique
3	20,070	7,2	epicatéchine
4	29,530	10,8	quercétine
	Total	100,0	

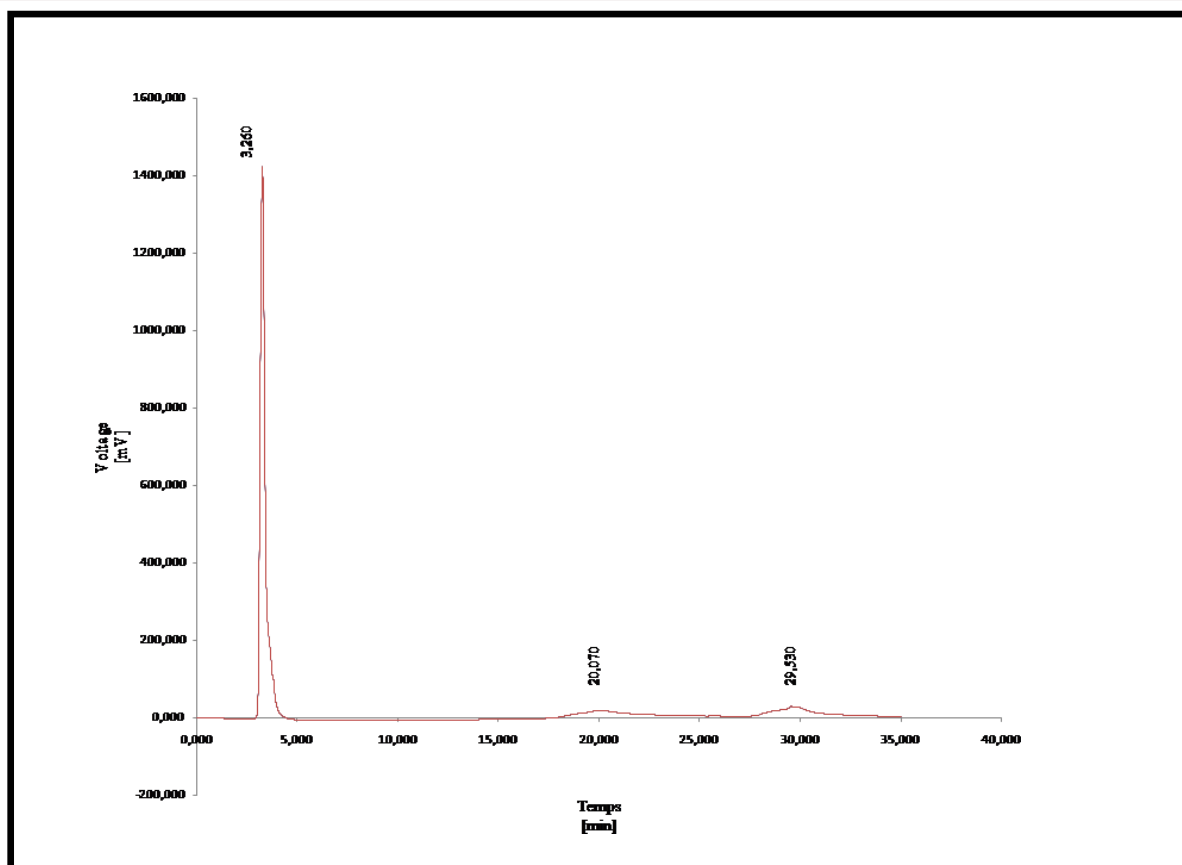


Figure 31: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.)

Tableau 20: Composition phytochimique de l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

Pic	Temps de Rétention [min]	Surface [%]	Nom du composant
1	3,547	1,5	nicotinamide
2	4,347	0,3	acide ascorbique
3	16,597	52,7	rutine
4	18,363	2,6	myricétine
5	22,657	3,2	acide hydroxyanisole butylé
6	28,767	37,5	quercétine
7	30,133	2,0	catéchine
8	34,363	0,1	/
	Total	100,0	

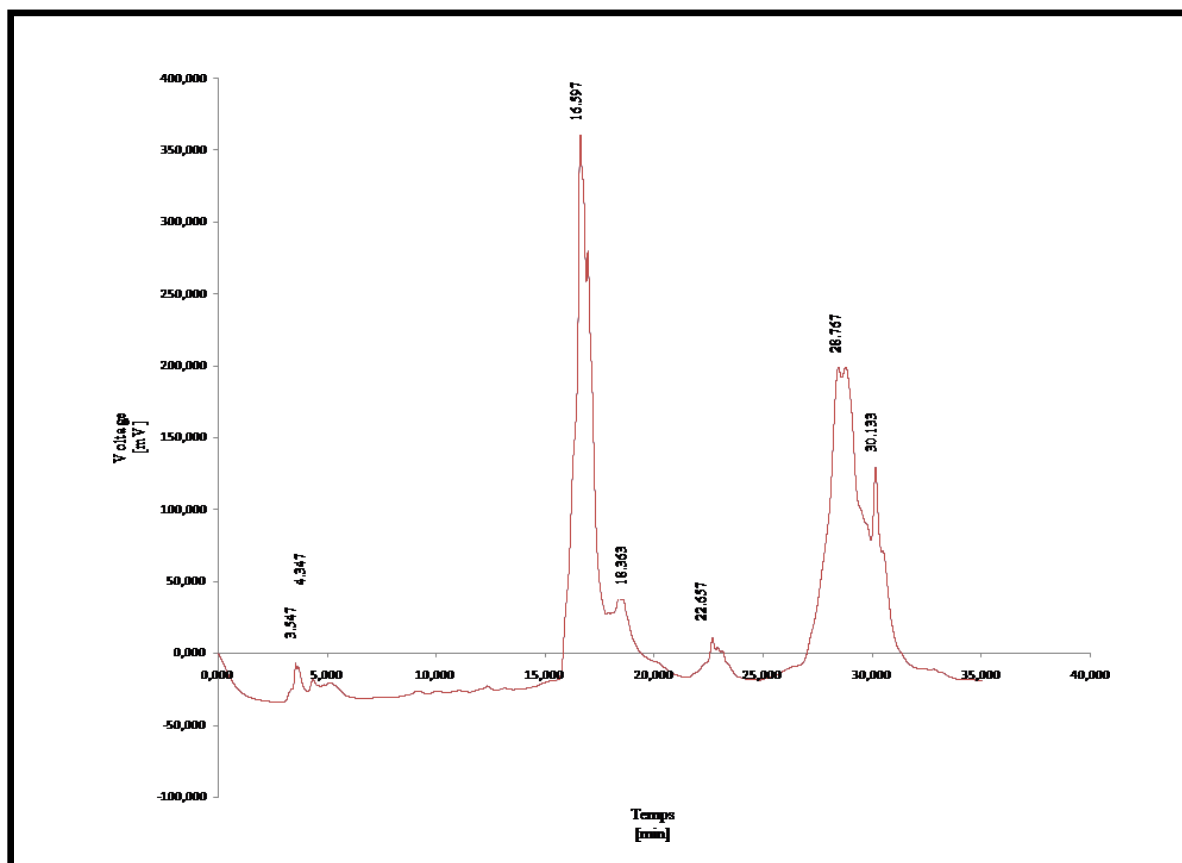


Figure 32: Chromatogramme de l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

Chaque phytoconstituant possède une structure chimique spécifique qui lui assure un rôle spécifique. La figure 33 représente les structures chimiques des molécules détectées par l'analyse chromatographique appartenant à la composition chimique des EMs d'*A. graveolens* L. et de *P. crispum* (Mill.).

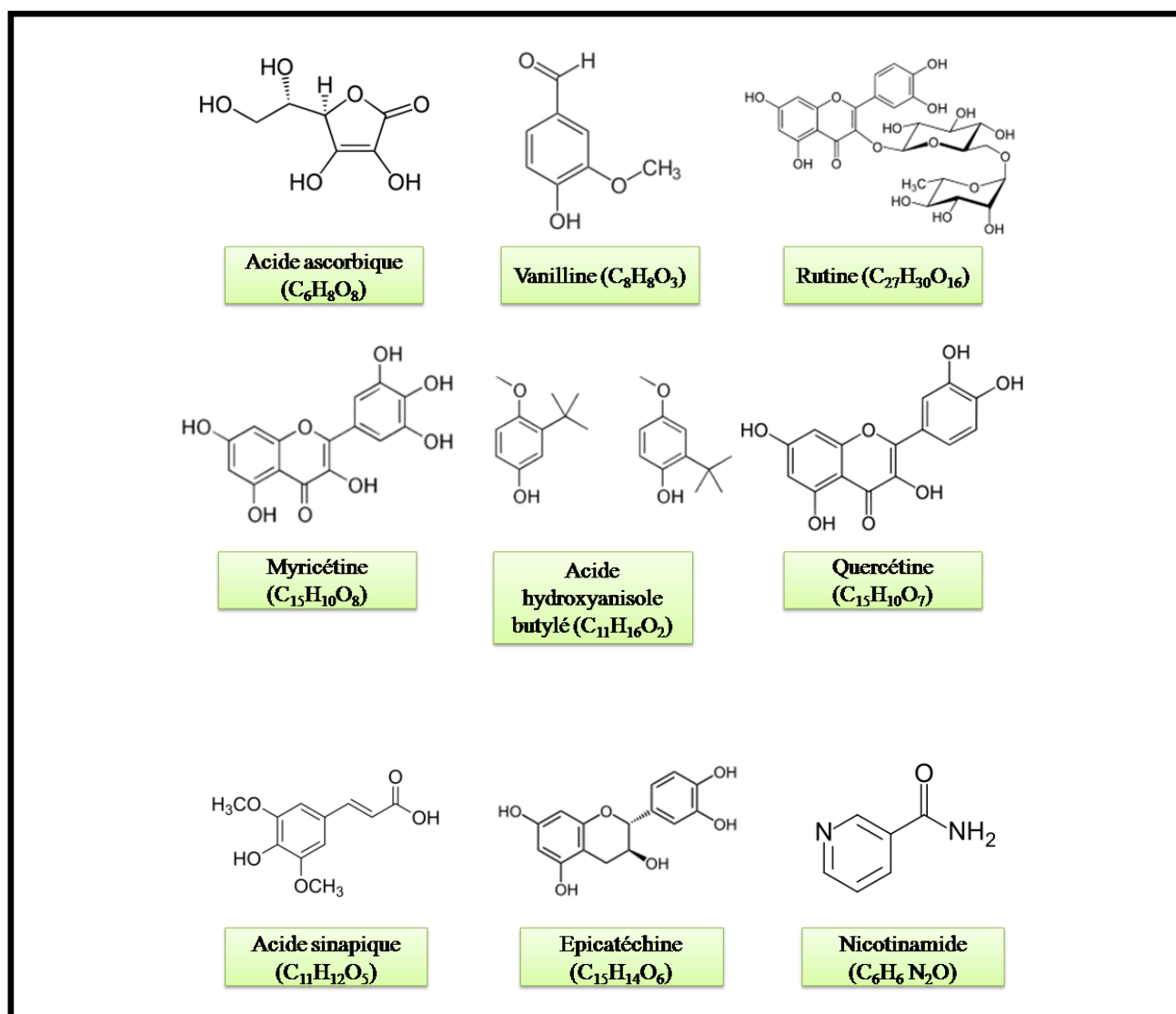


Figure 33: Les structures chimiques de quelques phytoconstituants des extraits méthanoliques d'*Apium graveolens* L. et *Petroselinum crispum* (Mill.)

4. Evaluation de l'activité antimicrobienne *in vitro*

Une étude *in vitro* a été réalisée pour évaluer l'effet antimicrobien des EMs de deux plantes étudiées sur la bactérie *Escherichia coli*.

Cette évaluation a été menée selon deux méthodes complémentaires; l'essai de diffusion sur gélose, apportant des données qualitatives sur l'efficacité des EMs des plantes étudiées face au micro-organisme testé, en observant la présence ou l'absence de zones d'inhibition et la méthode de dilution, permettant l'évaluation quantitative de la sensibilité aux EMs, en identifiant la concentration minimale inhibitrice (CMI), ou la concentration la plus faible de l'extrait qui peut inhiber visiblement la croissance microbienne.

4.1. Méthode de diffusion sur milieu gélosé

L'étude *in vitro* du pouvoir antimicrobien des EMs a été procédée en utilisant la méthode de diffusion sur disques/ puits sur un milieu gélosé solide (Muller Hinton).

Cette activité est évaluée en fonction du diamètre de la zone d'inhibition de la croissance bactérienne observée autour des disques contenant les échantillons à tester en regard d'une souche bactérienne Gram négative (*E. coli*); après une incubation de 24 heures à une température appropriée de 37 °C. La lecture des zones d'inhibition s'effectue sur le revers des géloses. Les diamètres d'inhibition sont mesurés en millimètres à l'aide d'une règle.

Les résultats montrent que l'EM (FAG) d'*A. graveolens* L. ne présente aucune inhibition quelle que soit la concentration (pas de barre visible), contrairement à l'EM (GAG) de la même plante, une inhibition a été démontrée autour de 9 à 10 mm jusqu'à la concentration de 50 mg/ mL. Par ailleurs, l'EM (FPC) de *P. crispum* (Mill.) présente une zone d'inhibition de 10 à 11 mm à 200 et 100 mg/ mL respectivement, puis aucune inhibition n'a été décelée à 50 et 25 mg/ mL. De plus, l'EM (GPC) de la même plante affiche une inhibition de 8 mm à 200 mg/ mL et de 6 mm à 100 mg/ mL (Tableau 21, Figure 34).

Tableau 21: Diamètres des zones d'inhibition de la croissance bactérienne (mm) obtenus par de différentes concentrations des extraits méthanoliques

Concentration (mg/ mL)	Diamètre d'inhibition contre <i>Escherichia coli</i> (mm)			
	FPC	FAG	GPC	GAG
200	10	0	8	9
100	11	0	6	10
50	0	0	0	9
25	0	0	0	0

FAG: extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; FPC: extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

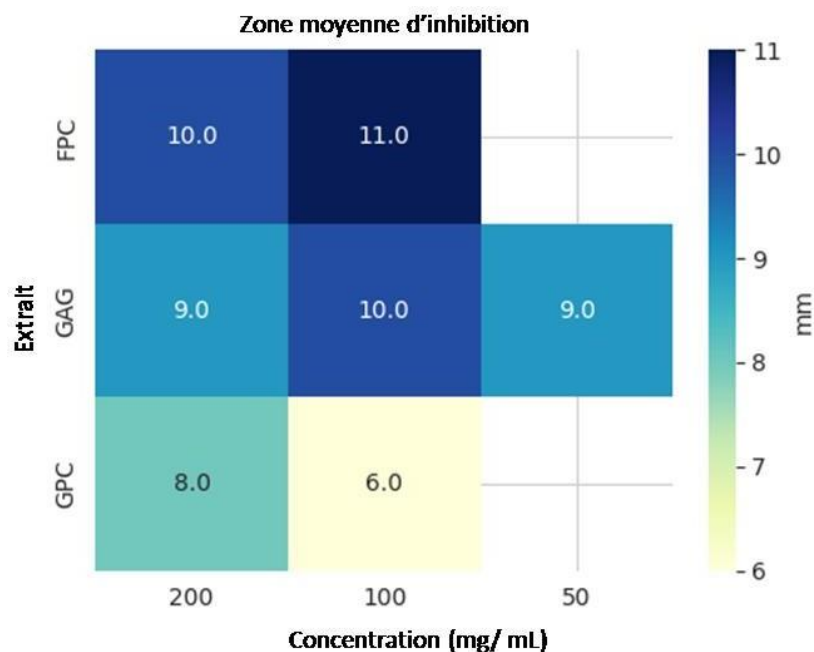


Figure 34: Activité antimicrobienne des extraits méthanoliques contre la bactérie testée (Effet concentration-zone d'inhibition) (FAG: extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; FPC: extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

4.2. Détermination de la concentration minimale inhibitrice et bactéricide

Les résultats prouvent que l'EM (FAG) d'*A. graveolens* L. n'est pas représenté graphiquement car la CMI > 100 mg/ mL ainsi que la CMB, confirmant le manque d'activité antimicrobienne observé avec la méthode de diffusion, par contre l'EM (GAG) de la même plante montre que la CMI est plus basse ($\log_{10} \approx 0,5 \rightarrow \text{CMI} \approx 3 \text{ mg/ mL}$) et la CMB est de 50 mg/ mL. Cependant, l'EM (FPC) de *P. crispum* (Mill.) indique une CMI plus grande ($\log_{10} \approx 1,4 \rightarrow \text{CMI} \approx 25 \text{ mg/ mL}$), et une CMB supérieure à 100 mg/ mL. En revanche, la CMI de l'EM (GPC) est moins grande ($\log_{10} \approx 0,8 \rightarrow \text{CMI} \approx 6 \text{ mg/ mL}$) et la CMB est de 50 mg/ mL (Tableau 22, Figure 35).

Ces résultats sont confirmés par ceux de la figure 36 qui indiquent que la zone la plus petite est celle de l'EM (GAG) d'*A. graveolens* L. qui est située en bas et à gauche, mais possédant la meilleur CMI (la plus petite), cependant la zone étendue de l'EM (FPC) de *P. crispum* (Mill.) est située en haut et à droite avec une CMI élevée (Figures 36 et 37).

Tableau 22 : Concentration minimale inhibitrice et bactéricide de différents extraits méthanoliques vis-à-vis de la bactérie testée

Souche microbienne	FPC		FAG		GPC		GAG	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
<i>Escherichia coli</i>	25	>100	>100	>100	6,25	50	3,125	50

FAG: extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; FPC: extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.);
CMI: concentration minimale inhibitrice (mg/ mL); CMB: concentration minimale bactéricide (mg/ mL)

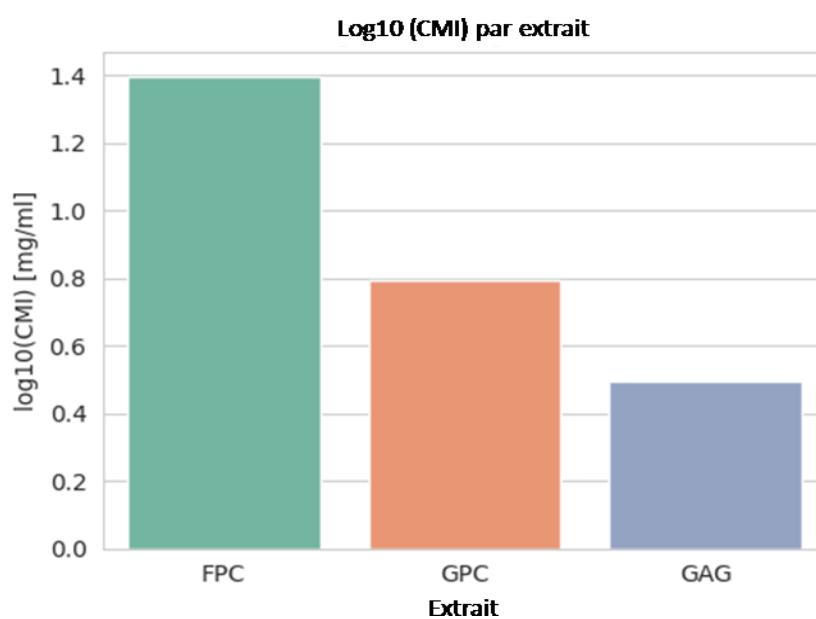


Figure 35: Activité antimicrobienne des extraits méthanoliques vis-à-vis de la bactérie testée (Zone d'inhibition-concentration minimale inhibitrice) (FAG: extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; FPC: extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

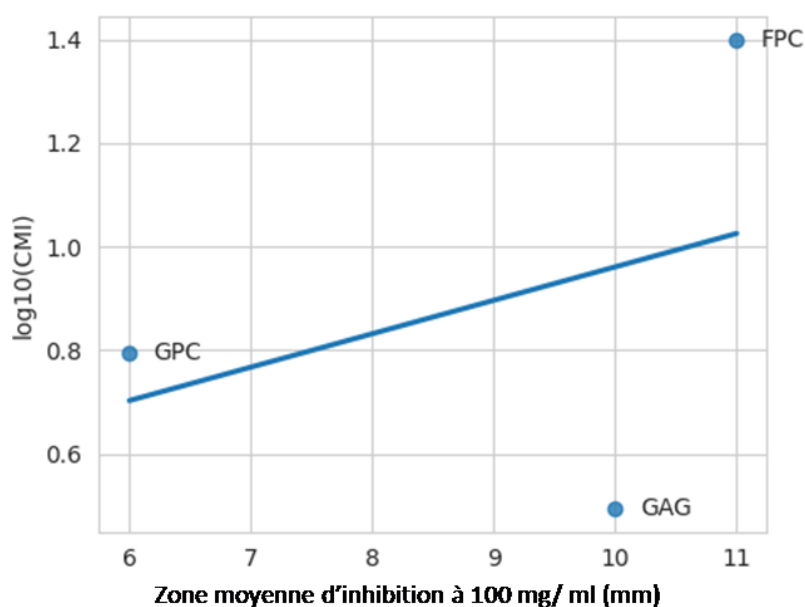


Figure 36: Activité antimicrobienne des extraits méthanoliques d'*Apium graveolens* L. et de *Petroselinum crispum* (Mill.) vis-à-vis de la bactérie testée (Zone d'inhibition-concentration minimale inhibitrice) (FAG: extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; FPC: extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.). Les barres indiquent le Log_{10} (CMI); les barres inférieures= CMI inférieure en mg/ mL

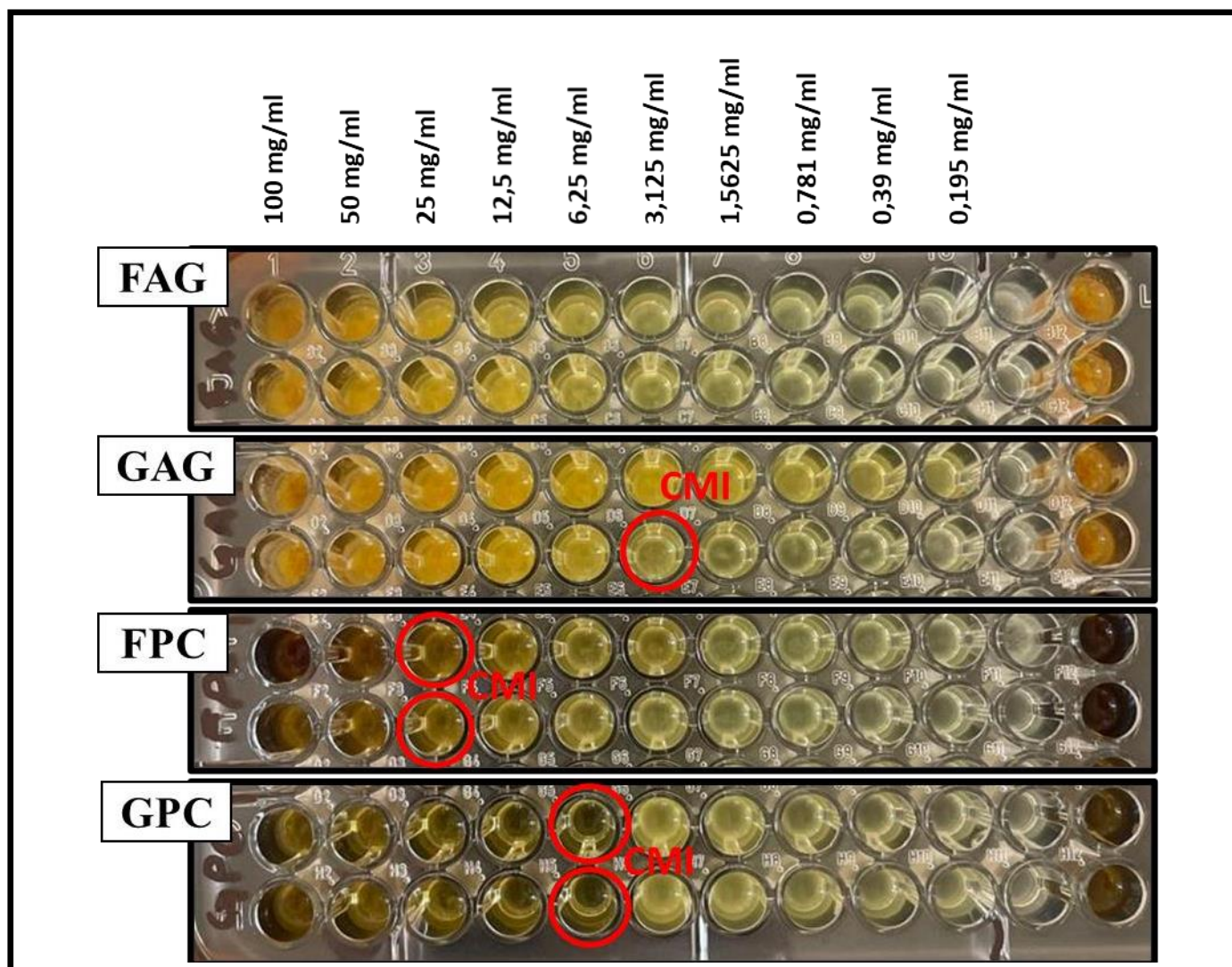


Figure 37: Détermination de la concentration minimale inhibitrice des extraits méthanoliques d'*Apium graveolens* L. et de *Petroselinum crispum* (Mill.) vis-à-vis de la bactérie testée (FAG: extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; GAG: extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; FPC: extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); GPC: extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.))

5. Test de toxicité

L'observation des animaux d'essai n'a démontré aucun effet virulent ou létal. Cette étude révèle que l'administration des EMs de feuilles ou de graines des deux plantes étudiées; *A. graveolens* L. et *P. crispum* (Mill.) à différentes doses (50 mg/ kg et 100 mg/ kg) n'a provoqué aucun symptôme de toxicité ou de décès chez le rat tout au long de la période d'expérimentation. L'extrait méthanolique n'induit pas tout comportement anormal également. Aucune mortalité n'a été observée pendant sept jours après le traitement avec les EMs (Tableau 23).

Tableau 23: Test de toxicité des extraits méthanoliques de plantes étudiées

Paramètres	Groupe01	Groupe02	Groupe03	Groupe04	Groupe05
Vigilance	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Agitation	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Toilettage	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel
Réponse tactile au toucher	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Réponse à la douleur	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Tremblements	Habituels	Habituels	Habituels	Habituels	Habituels
Reflux redressé	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel
Salivation	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Papilles	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Urination	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Prise de nourriture	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Prise d'eau	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Convulsion	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Se tordant	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel
Saisissant	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel
Couleur de peau	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Perte de fourrure/densité	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Reflex cornée	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel	Habituel
Mortalité	Pas de mortalité	Pas de mortalité	Pas de mortalité	Pas de mortalité	Pas de mortalité

Groupe 01: témoins; Groupe 02: traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe 03: traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe 04: traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe 05: traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

6. Evaluation de l'activité antimicrobienne *in vivo*

La recherche *in vivo* sur un modèle d'infection induite offre une perspective fascinante et complexe, car elle permet d'étudier les interactions entre un agent pathogène et un organisme hôte dans un environnement vivant.

6.1. Signes cliniques

Pour toute infection, les signes cliniques sont les premiers points à déclarer. En effet, l'infection entérique à *E. coli* est une pathologie à différentes manifestations.

Après l'induction de l'infection, les principaux signes cliniques observés chez le groupe infecté non traité (CP), sont représentés principalement par l'apathie, la dépression, la tendance à se regrouper ensemble, diarrhée aqueuse avec coloration brun jaunâtre. Cette diarrhée a persisté durant toute la durée de l'expérimentation avec de différents degrés. Pendant cette période, les groupes traités ont montré une amélioration progressive et une diminution des signes cliniques avec degrés. En revanche, aucune mortalité n'a été décelée chez les rats expérimentaux (Tableau 24).

Tableau 24: Signes cliniques enregistrés chez les animaux expérimentaux

Signes cliniques	CN	CP	CPAC	CFAG	CGAG	PFPC	PGPC
Mobilité	Habituelle	Réduite	Réduite	Habituelle	Habituelle	Habituelle	Habituelle
Aspect diarrhéique	Absence	Présence	Présence	Présence	Absence	Absence	Absence
Vomissement	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence
Perted'appétit	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence
Mortalité	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence	Absence

Groupe CN: non infecté non traité; Groupe CP: infecté non traité; Groupe CPAC: infecté traité par l'antibiotique; Groupe CFAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe CGAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe PFPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe PGPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

6.2. Evolution pondérale

A fin d'évaluer l'activité antimicrobienne, le poids corporel a été suivi quotidiennement durant l'expérimentation pour tous les rats expérimentaux. La variation moyenne du poids avant l'induction de l'infection (début) (J0) et à la fin de l'expérimentation (J'7) (fin - début) ont été calculés pour chaque groupe expérimental et selon le sexe.

6.2.1. Interaction sexe × temps (significative)

Les résultats ont montré que l'évolution du poids du jour (J0) au jour (J'7) dépend fortement du sexe.

Les femelles ont montré une augmentation de poids statistiquement significative de J0 à J'7. Cependant, les mâles n'ont pas montré de changement significatif alors qu'ils ont représenté significativement plus de poids à J0, cette différence n'était plus significative à J'7 en raison de la prise de poids des femelles (Figure 38).

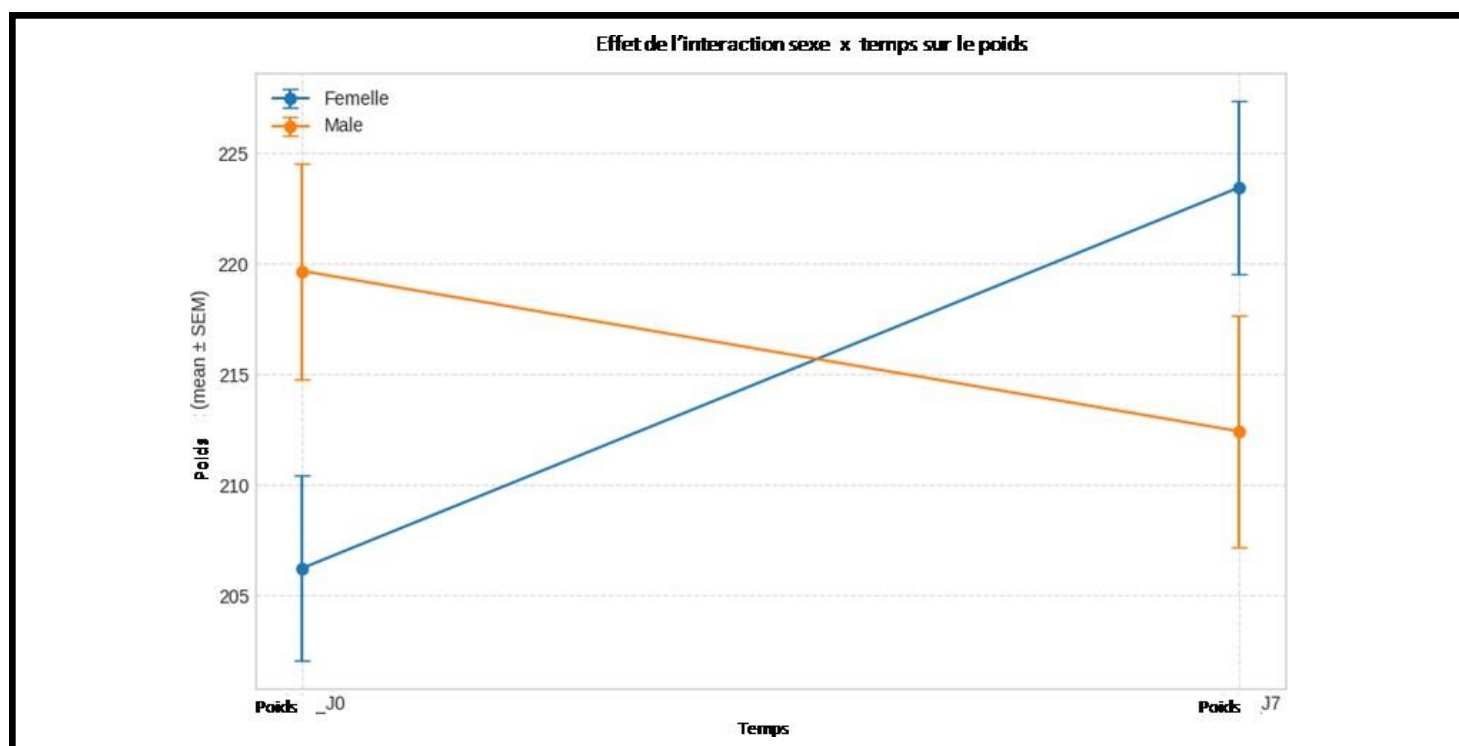


Figure 38: Effet d'interactions sexe × temps sur le poids corporel

Groupe CN: non infecté non traité; Groupe CP: infecté non traité; Groupe CPAC: infecté traité par l'antibiotique; Groupe CFAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe CGAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe PFPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe PGPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

6.2.2. Interaction groupe × sexe × temps (significative)

Les résultats prouvent que la variation du poids au fil du temps dépend de la combinaison unique du groupe de traitement et du sexe du rat.

Le graphique démontre des tendances divergentes en matière de variation pondérale selon les différentes combinaisons groupe/sexe, confirmant ainsi l'interaction. Les résultats indiquent que ces différences sont statistiquement significatives (Figure 39).

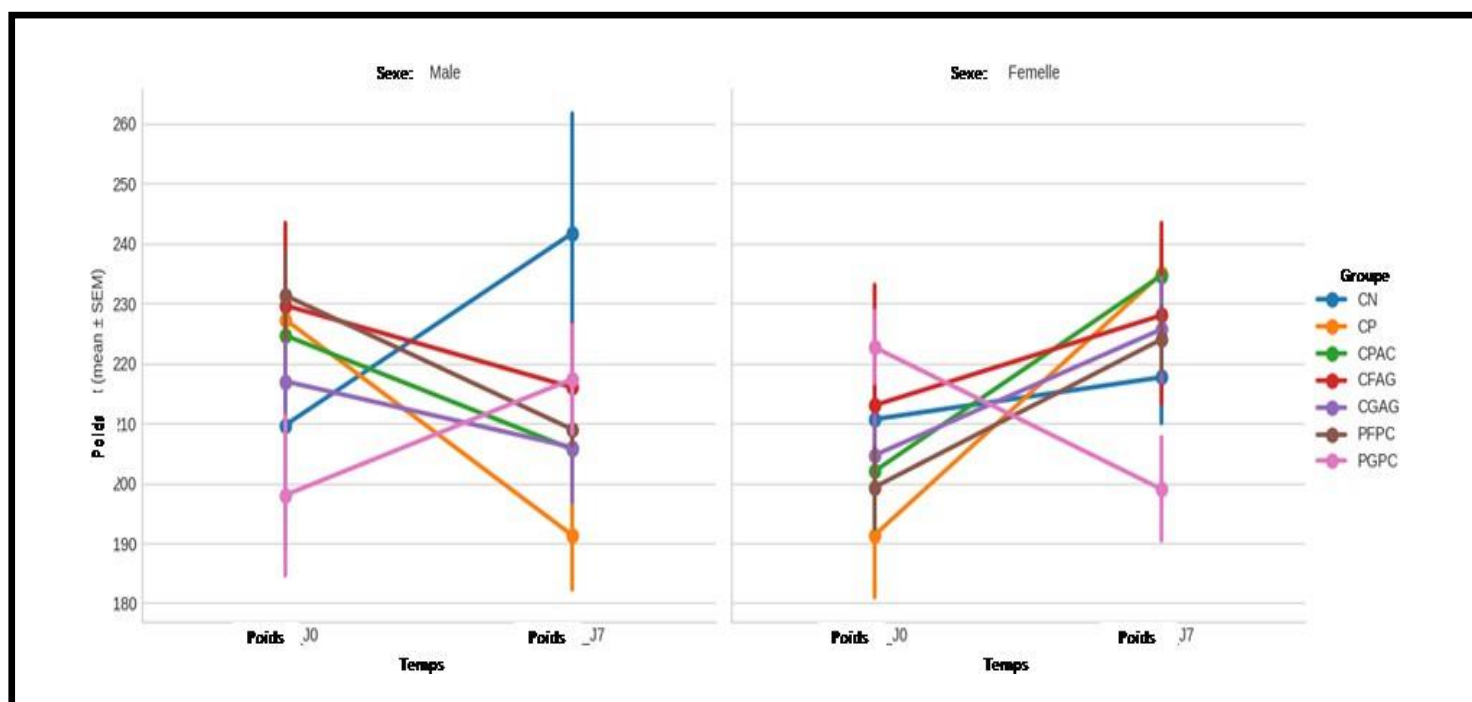


Figure 39: Effet de l'interaction groupe × sexe × temps sur le poids

Groupe CN: non infecté non traité; Groupe CP: infecté non traité; Groupe CPAC: infecté traité par l'antibiotique; Groupe CFAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe CGAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe PFPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe PGPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

6.3. Température rectale

La température rectale a été mesurée quotidiennement pendant toute la durée de l'expérimentation (J0 à J'7) pour chaque groupe et sexe. La température moyenne est calculée pour chaque jour, groupe et sexe, afin d'observer les tendances au fil du temps.

Les résultats examinent l'influence du sexe, du groupe et de leur combinaison (interaction sexe/ groupe) sur la température.

6.3.1. Effet principal du sexe

Un effet principal du sexe sur la température est hautement significatif. En moyenne sur tous les groupes traités, il y a une différence significative de température corporelle entre les rats mâles et femelles.

6.3.2. Effet principal du groupe

Les résultats indiquent un effet principal statistiquement significatif du groupe sur la température. En moyenne, pour les deux sexes, il y a une différence significative de température corporelle entre au moins deux groupes expérimentaux (CN, CP, CPAC, CFAG, CGAG, PFPC, PGPC) (Figure 40).

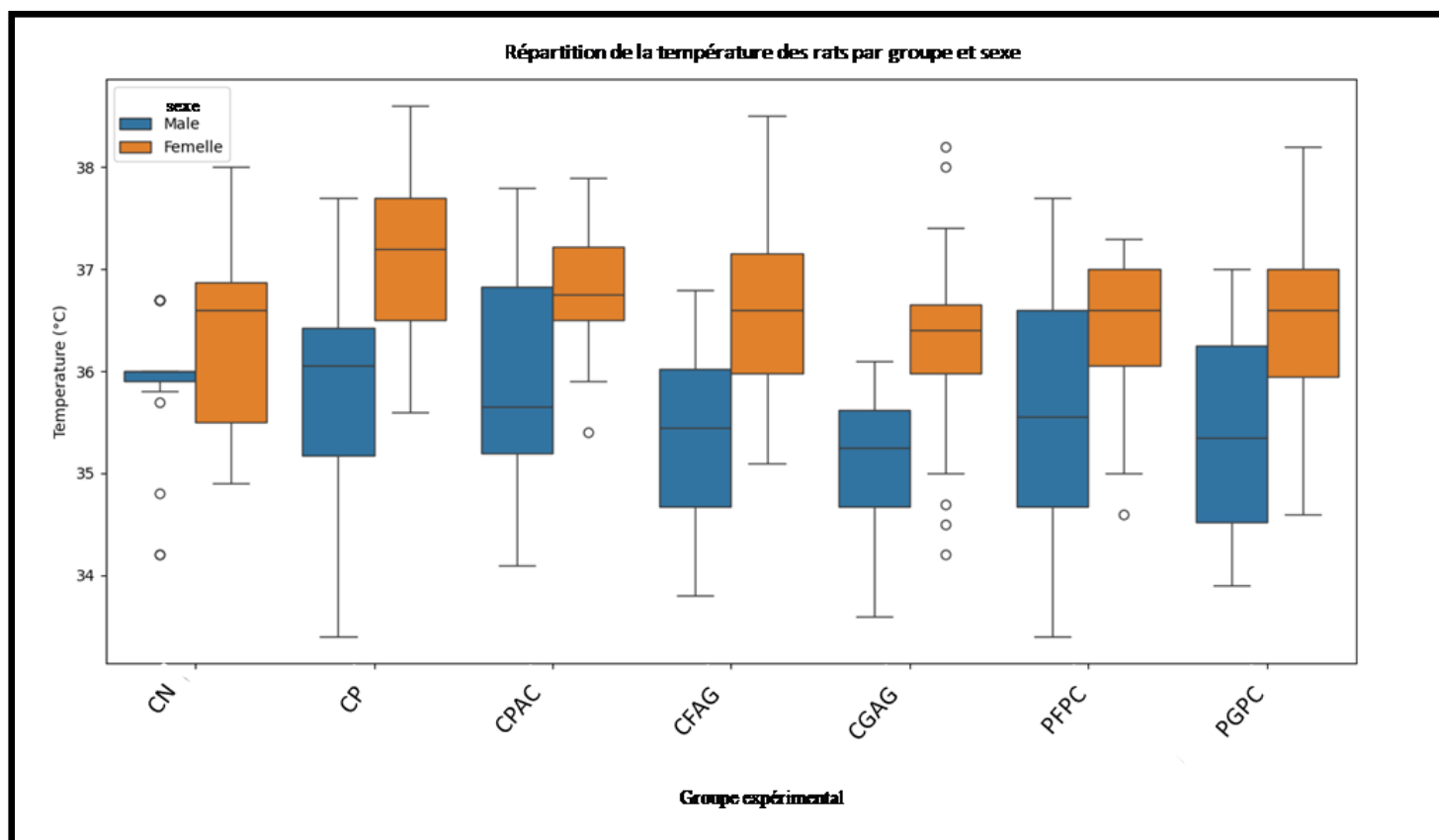


Figure 40: Effet de l'interaction groupe \times sexe \times temps sur la température

Groupe CN: non infecté non traité; Groupe CP: infecté non traité; Groupe CPAC: infecté traité par l'antibiotique; Groupe CFAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe CGAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe PFPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe PGPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

6.3.3. Effet de l'interaction sexe / groupe

Les résultats montrent que l'effet des différents traitements des groupes expérimentaux sur la température est cohérent chez les mâles et les femelles. La variation (ou l'absence de variation) de la température entre les groupes est à peu près la même pour les deux sexes. Cependant, la différence de température entre les mâles et les femelles ne varie pas significativement selon le groupe traité.

Les rats femelles présentaient systématiquement des températures corporelles significativement plus élevées que les rats mâles dans toutes les conditions expérimentales.

Les traitements expérimentaux de différents groupes ont eu un effet significatif sur la température corporelle des rats.

Plus précisément, le groupe CGAG présente des températures corporelles moyennes significativement plus basses que celles des rats infectés non traités (CP) et des rats infectés traités à l'antibiotique (CPAC). Aucune autre différence significative entre les moyennes des groupes n'a été détectée. L'effet des traitements était similaire pour les deux sexes (aucune interaction significative) (Figure 41).

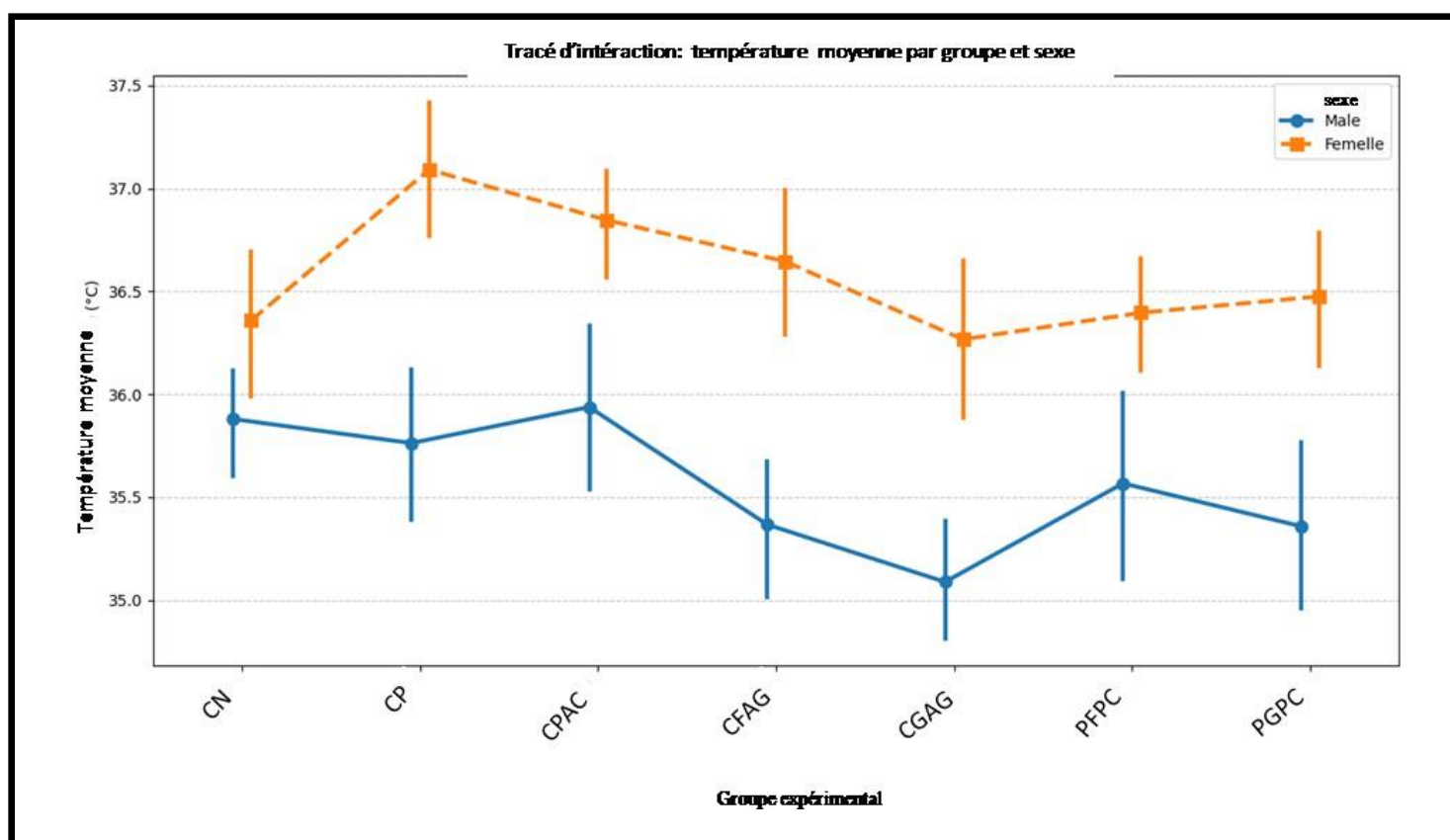


Figure 41: Effet de l'interaction sexe / groupe sur la température

Groupe CN: non infecté non traité; Groupe CP: infecté non traité; Groupe CPAC: infecté traité par l'antibiotique; Groupe CFAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe CGAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe PFPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe PGPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

7. Résultats des hémocultures

Les résultats des hémocultures chez le groupe infecté non traité (CP), pour les rats mâles et femelles ont révélé une culture bactérienne intense durant les quatre premiers prélèvements suivie par une légère diminution au dernier jour.

Tandis que les hémocultures des rats traités par l'antibiotique (CPAC), ont montré une culture bactérienne intense chez les mâles et un peu moins intense chez les femelles et cela au premier jour du prélèvement sanguin. Par la suite, une diminution continue dans l'intensité bactérienne a été remarquée pour tous les rats de ce groupe (CPAC) jusqu'au dernier jour de l'expérimentation où des boîtes stériles ont été récupérées.

Par ailleurs, au premier prélèvement sanguin, l'observation des hémocultures du groupe traité par l'EM de graines d'*A. graveolens* L. (CGAG) a indiqué une culture bactérienne intense pour les deux sexes de rats (mâles et femelles). Pour les mâles de ce groupe, une diminution importante de nombre de colonies bactériennes a été décelée lors des deux prélèvements suivants (deuxième et troisième prélèvement), de plus, une stérilité a été notée dans les deux dernières hémocultures. Contrairement au sexe des femelles qui ont présenté une stérilité dès le deuxième prélèvement sanguin et jusqu'au dernier jour de l'expérimentation.

De plus, l'observation des hémocultures du groupe traité par l'EM de feuilles de *P. crispum* (Mill.) (PFPC) a indiqué une culture bactérienne intense pour les femelles et moins intense pour les mâles au premier prélèvement. Dans l'autre cas, les hémocultures des mâles ont montré une stérilité dès le deuxième prélèvement sanguin (J'3) et jusqu'au dernier jour de l'expérimentation. En revanche, pour les femelles de ce groupe, une diminution significative du nombre de colonies bactériennes au prélèvement à (J'3) et elles ont montré une stérilité dès la troisième hémoculture (J'5).

Une stérilité a été remarquée chez les mâles du groupe (CFAG) dès le quatrième prélèvement (J'6) et dès le deuxième prélèvement (J'3) pour les femelles alors qu'une stérilité des hémocultures réalisées pour le groupe (CGAG) a été décelée dès le deuxième prélèvement (J'3) pour les femelles et le quatrième prélèvement (J'6) pour les mâles ainsi qu'une stérilité des hémocultures réalisées pour le groupe (PFPC) a été dévoilée à partir du deuxième prélèvement (J'3) pour les mâles et du troisième prélèvement (J'5) pour les femelles.

Contrairement au groupe (PGPC) dont la stérilité a été survenue chez les femelles dès le deuxième prélèvement (J'3) en comparaison au groupe (CPAC) (Tableau 25).

Tableau 25: Résultats des hémocultures pour tous les groupes expérimentaux

Groupe	Sexe	J'0	J'3	J'5	J'6	J'7
Groupe CN	Mâle	-	-	-	-	-
	Femelle	-	-	-	-	-
Groupe CP	Mâle	++++	++++	++++	++++	+++
	Femelle	++++	++++	++++	++++	+++
Groupe CPAC	Mâle	++++	++	++	+	-
	Femelle	+++	++	++	+	-
Groupe CFAG	Mâle	++++	++	++	-	-
	Femelle	+++	-	-	-	-
Groupe CGAG	Mâle	++++	+	+	-	-
	Femelle	++++	-	-	-	-
Groupe PFPC	Mâle	++	-	-	-	-
	Femelle	+++	+	-	-	-
Groupe PGPC	Mâle	++++	++++	++++	++++	+++
	Femelle	++++	-	-	-	-

Groupe CN: non infecté non traité; Groupe CP: infecté non traité; Groupe CPAC: infecté traité par l'antibiotique; Groupe CFAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe CGAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe PFPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe PGPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

+++ +: beaucoup pour compter; +++:beaucoup; ++: moyenne; +: faible; -: Stérile

8. Détection de la translocation bactérienne

Cette étude a été conduite pour évaluer l'effet d'*E. coli* d'un coté et l'effet des EMs étudiés d'un autre sur la translocation bactérienne.

Les résultats présentés dans le tableau 26 ont montré une présence de la TB dans le rein tandis que dans la rate aucune translocation n'a été décelée.

Tableau 26: Détection de la translocation bactérienne

Organe/groupe	CN	CP	CPAC	CFAG	CGAG	PFPC	PGPC
Rein	-	+	+	+	+	+	+
Rate	-	-	-	-	-	-	-

Groupe CN: non infecté non traité; Groupe CP: infecté non traité; Groupe CPAC: infecté traité par l'antibiotique; Groupe CFAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles d'*Apium graveolens* L.; Groupe CGAG: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines d'*Apium graveolens* L.; Groupe PFPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de feuilles de *Petroselinum crispum* (Mill.); Groupe PGPC: infecté traité par l'extrait méthanolique de graines de *Petroselinum crispum* (Mill.)

+: présence; -: absence

9. Etude histologique

L'étude histologique des tissus est cruciale pour comprendre l'infection bactérienne entérique et l'efficacité des extraits méthanoliques étudiés.

9.1. Etude histologique du tissu iléal

L'étude anatomopathologique de l'iléon du groupe (CN), soit pour les mâles ou les femelles, révèle une inflammation intense marquée par un infiltrat inflammatoire contenant des leucocytes polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes, une congestion vasculaire et un remaniement des ganglions lymphatiques, ce qui traduit une iléite.

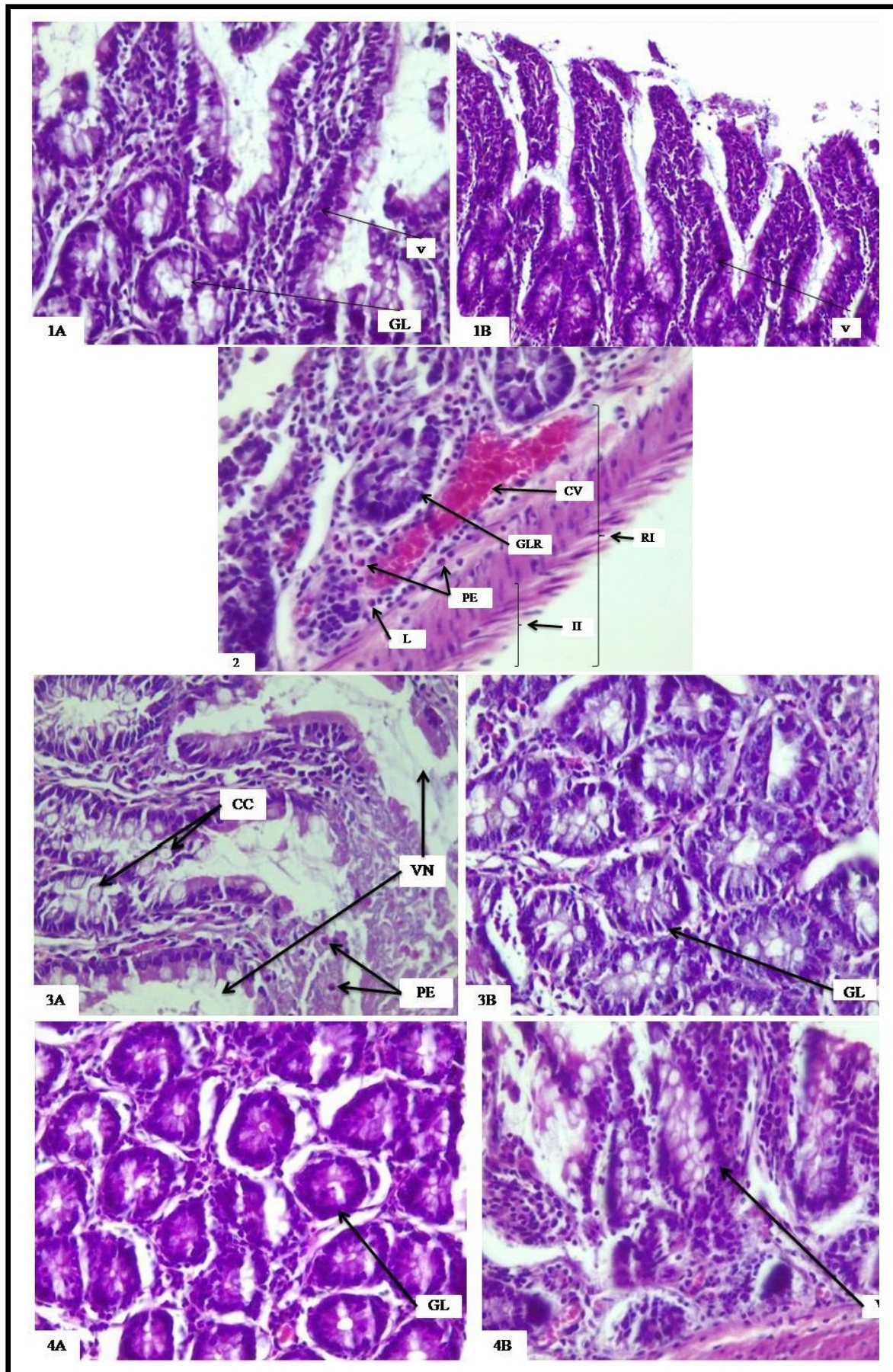
L'examen microscopique de l'iléon chez les rats du groupe (CPAC) permet d'observer une inflammation dite iléite notée par un infiltrat inflammatoire et une congestion vasculaire chez les deux sexes. De plus, l'architecture histologique de ce groupe est modifiée par une nécrose cellulaire des villosités bien marquée.

L'observation microscopique des tissus de l'iléon des rats mâles et femelles du groupe (CFAG) démontre un aspect morphologique normal et une architecture conservée avec un relief conservé des villosités et un chorion siège d'un infiltrat inflammatoire discret qui rentre dans la normale.

L'histologie iléale du groupe (CGAG) montre un aspect morphologique normal et conservé similaire à celui du groupe témoin (GT), avec une muqueuse et un tissu épithélial normaux, et une architecture et un relief des villosités bien conservés, ainsi qu'un chorion normal, siège d'un léger infiltrat qui rentre dans la normale chez les mâles et pas de visualisation d'une congestion vasculaire ou un remaniement nécrotique pour les mâles et les femelles qui ne représentent aucune inflammation.

Chez les rats du groupe (PFPC), la coupe histologique de l'iléon des mâles représente un léger infiltrat inflammatoire dont la présence de quelques cellules éosinophiles avec une congestion vasculaire ainsi qu'un remaniement nécrotique inflammatoire moins intense, mais le relief des villosités est régulier et l'architecture histologique est conservée.

Pas d'observation de modification structurale et une architecture histologique conservée décelée au niveau des tissus des rats du groupe (PGPC) pour les deux sexes (mâle et femelle). Cependant, les femelles de ce groupe représentent une iléite modérée traduite par un infiltrat inflammatoire et des villosités remaniées mais moins intense que celle remarquée chez les rats du groupe infecté (CP) (Figure 42).



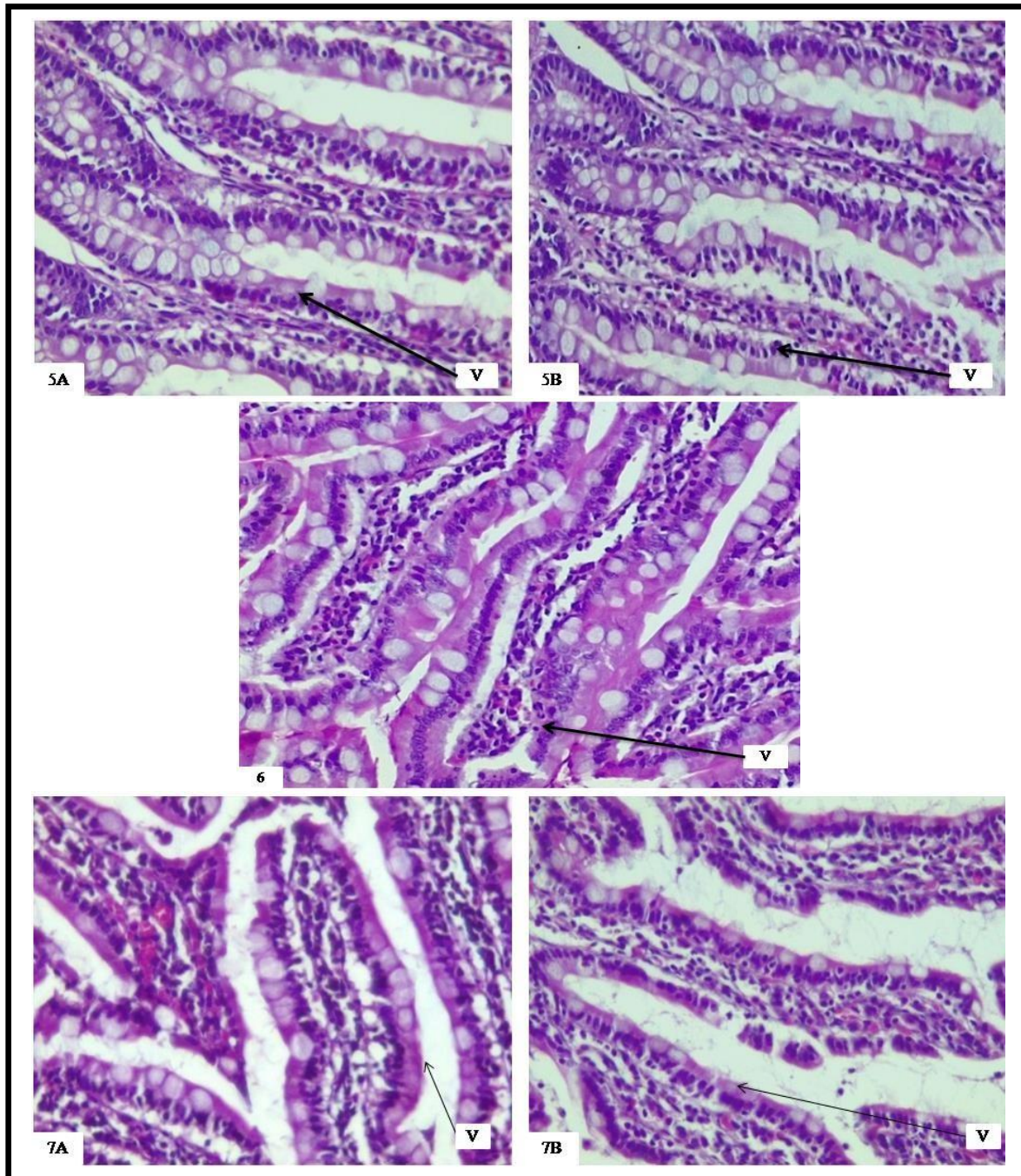


Figure 42: Coupes histologiques du tissu iléal

CN: 1A (mâle);1B (femelle), CP: 2,CPAC: 3A (mâle); 3B (femelle), CFAG: 4A (mâle); 4B (femelle), CGAG: 5A (mâle); 5B (femelle), PFPC: 6A (mâle); 6B (femelle), PGPC: 7A (mâle); 7B (femelle)

V: villosité; GL: ganglion lymphatique; L: lymphocyte; LPE: les polynucléaires éosinophiles; GLR: ganglion lymphatique remaniée; CV: congestion vasculaire; II: infiltrat inflammatoire; RI: réaction inflammatoire; CC: cellule caliciforme; VN: villosité nécrosée (Coloration hématoxyline-éosine; grossissement $\times 100$)

9.2. Etude histologique du tissu hépatique

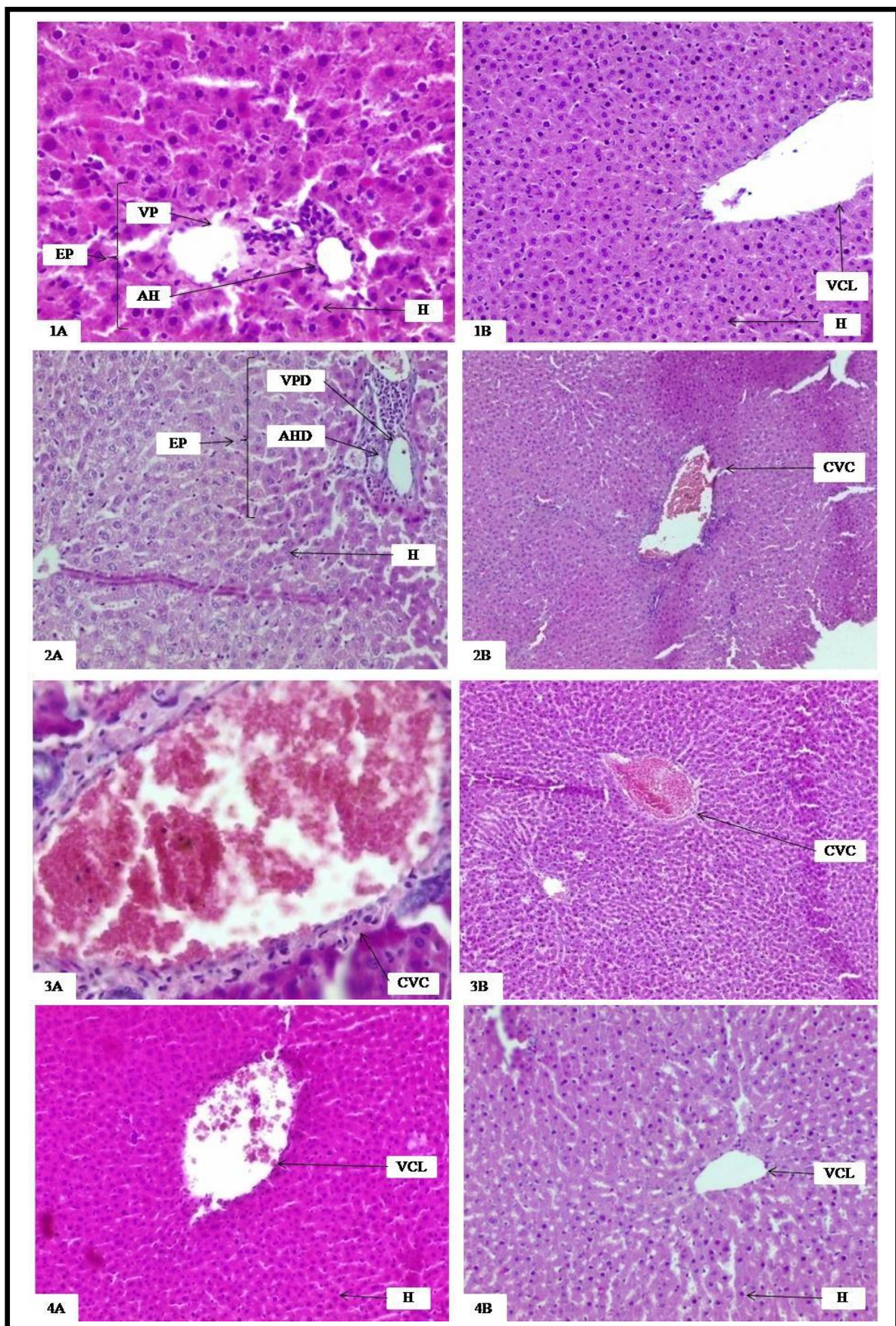
L'étude histologique du tissu hépatique du groupe infecté (CP) révèle une congestion vasculaire centrolobulaire et une dilatation des vaisseaux de l'espace porte chez les mâles. Tandis que les femelles montrent un léger infiltrat inflammatoire polymorphe, septal et péri-vasculaire en plus d'une congestion et une dilatation vasculaires centrolobulaires, mais l'architecture des hépatocytes des rats de ce groupe est bien conservée. Concernant le groupe traité par l'antibiotique (CPAC), une inflammation modérée marquée par un infiltrat inflammatoire modéré dans l'espace porte est décelée chez les mâles indiquant la présence d'une hépatite ainsi que des congestions et des dilatations vasculaires sont observées chez les mâles et les femelles avec un aspect morphologique normal du parenchyme hépatique.

La lecture microscopique du tissu hépatique du groupe (CFAG) (mâles et femelles) ne dévoile qu'une légère congestion vasculaire plus d'une légère dilatation présente dans un endroit. De plus, l'architecture histologique des hépatocytes est conservée.

Par ailleurs, l'histologie du foie du groupe (CGAG) ne représente aucune manifestation d'une inflammation sauf une légère congestion vasculaire chez les mâles. Contrairement aux femelles qui démontrent un léger infiltrat inflammatoire fait des lymphocytes avec une légère congestion vasculaire alors que la morphologie des hépatocytes est bien préservée.

L'étude anatomopathologique du tissu hépatique du groupe (PFPC) détecte un discret infiltrat inflammatoire avec une congestion vasculaire et dilatation des veines centrolobulaires chez les mâles, alors que les femelles ne montrent qu'une légère congestion vasculaire. L'architecture histologique est maintenue.

Cependant, l'observation microscopique du tissu hépatique du groupe (PGPC) montre un aspect morphologique normal soit pour les mâles ou les femelles et aucun infiltrat inflammatoire n'est décelé, alors qu'une congestion et une dilatation vasculaire sont observées chez les mâles (Figure 43).



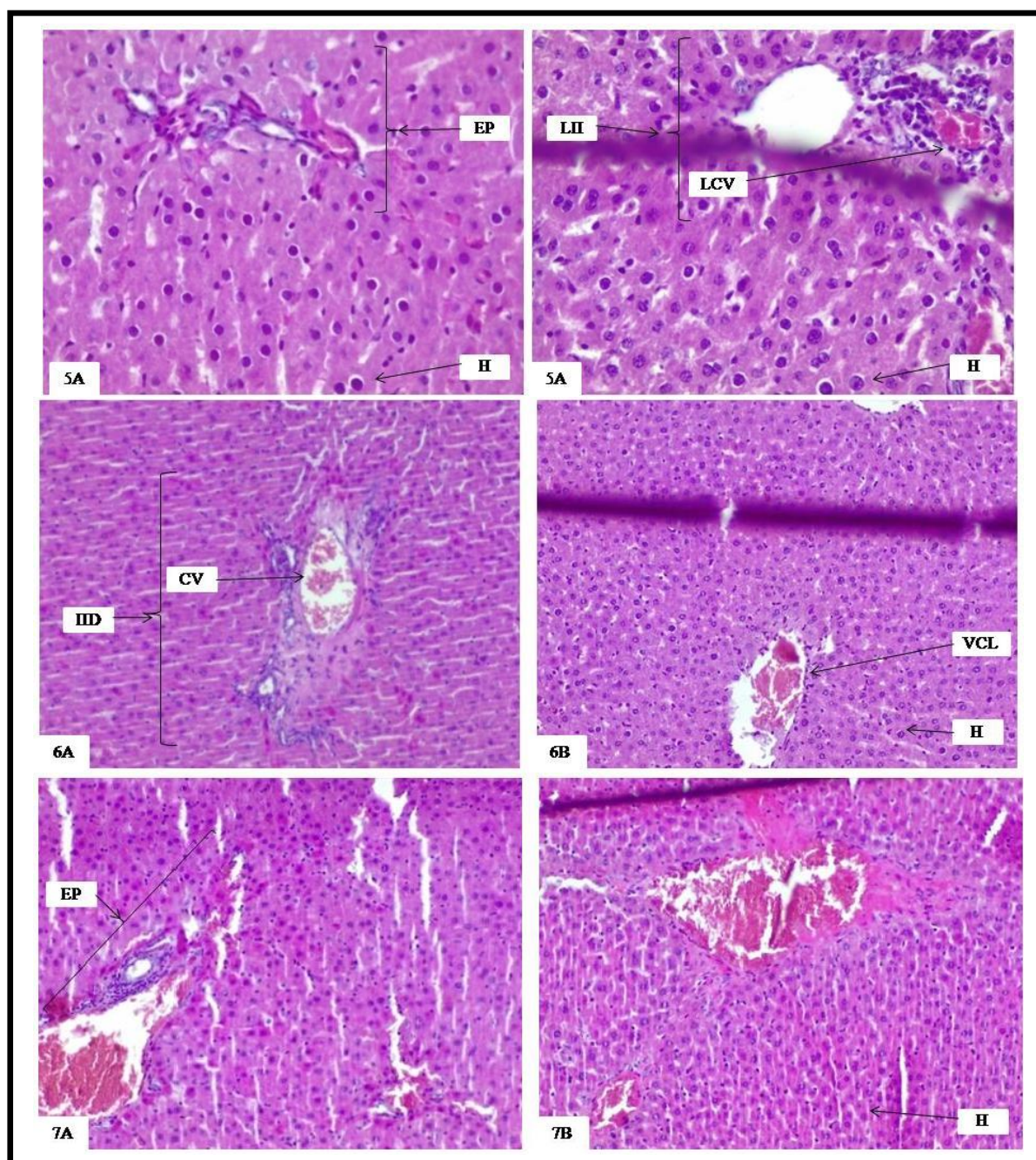


Figure 43: Coupes histologiques du tissu hépatique

CN: 1A (mâle); 1B(femelle), CP: 2, CPAC: 3A(mâle); 3B(femelle), CFAG: 4A(mâle); 4B (femelle), CGAG: 5A (mâle); 5B (femelle), PFPC: 6A (mâle); 6B (femelle), PGPC: 7A (mâle); 7B (femelle)

VP: veine porte; AH: artère hépatique; EP: espace porte; H: hépatocyte; VCL: veine centrolobulaire; VPD: veine porte dilatée; AHD: artère hépatique dilaté; CVC: congestion vasculaire centrolobulaire; LII: léger infiltrat inflammatoire; LCV: légère congestion vasculaire; CV: congestion vasculaire; VC: veine centrolobulaire; IID: infiltrat inflammatoire discret (Coloration hématoxyline-éosine; grossissement×100)

9.3. Etude histologique du tissu rénal

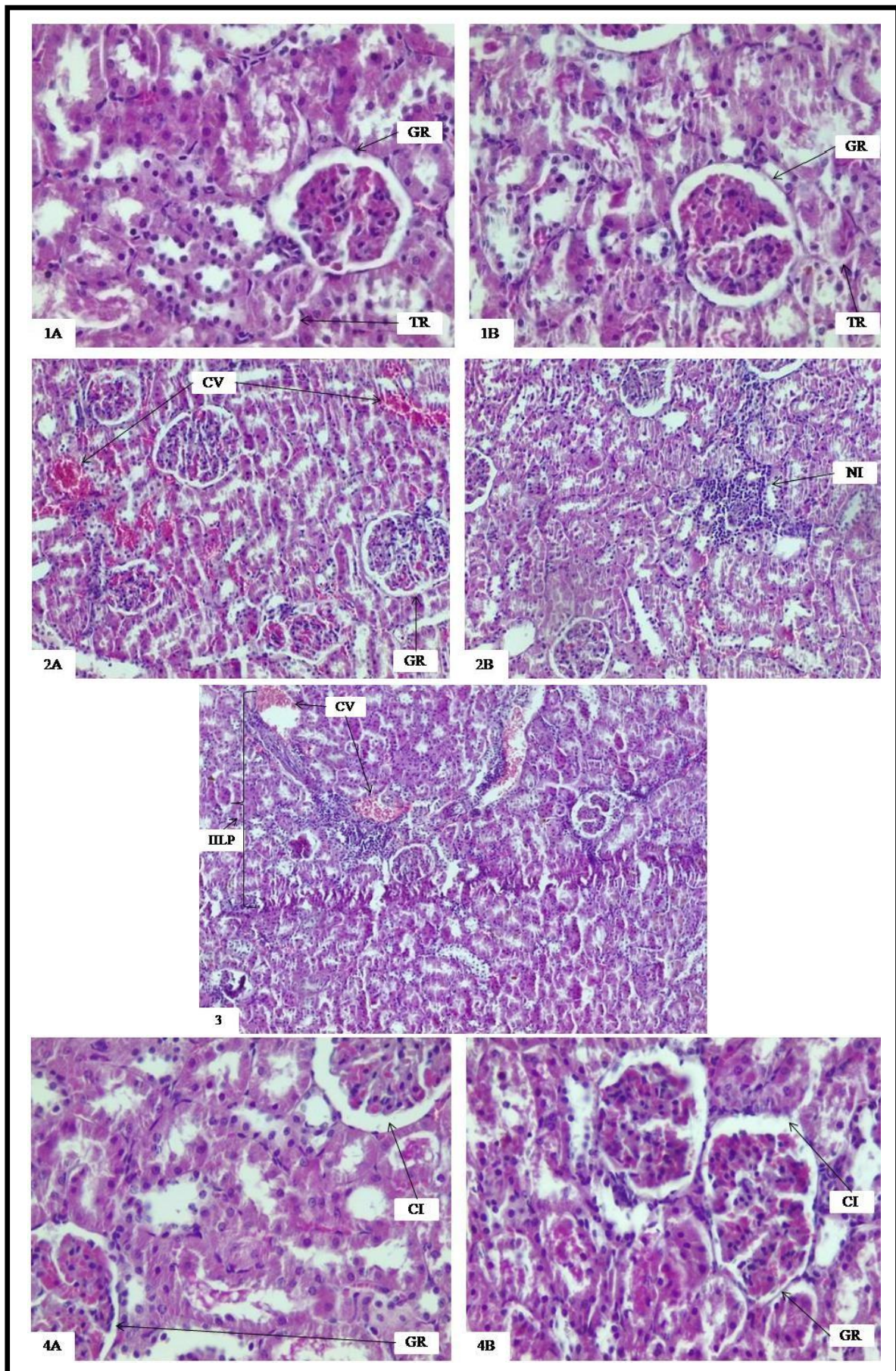
L'étude anatomopathologique du rein du groupe infecté (CP) révèle une structure anatomique normale, mais avec l'observation d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire signifiant une néphrite interstitielle chez les femelles, tandis que les mâles ne présentent qu'une congestion vasculaire.

En outre, l'observation du tissu rénal du groupe traité par l'antibiotique (CPAC) montre un infiltrat inflammatoire interstitiel pouvant rentrer dans le cadre d'une glomérulonéphrite (néphrite interstitielle) chez les mâles avec la visualisation d'une congestion vasculaire.

L'analyse des coupes histologique du tissu rénal du groupe (CFAG) démontre une architecture histologique conservée pour les mâles et de même pour les femelles ainsi qu'aucun signe d'inflammation ou d'une pyélonéphrite n'est observé; les capsules sont intactes et les glomérules sont normaux.

L'histologie du tissu rénal du groupe (CGAG) ne présente aucune inflammation ou lésion rénale et reflète un aspect morphologique normal similaire à celui du groupe non infecté (CN) pour les deux sexes.

De même pour les groupes (PFPC) et (PGPC), bien qu'une congestion vasculaire soit visualisée chez les mâles de ce dernier groupe (Figure 44).



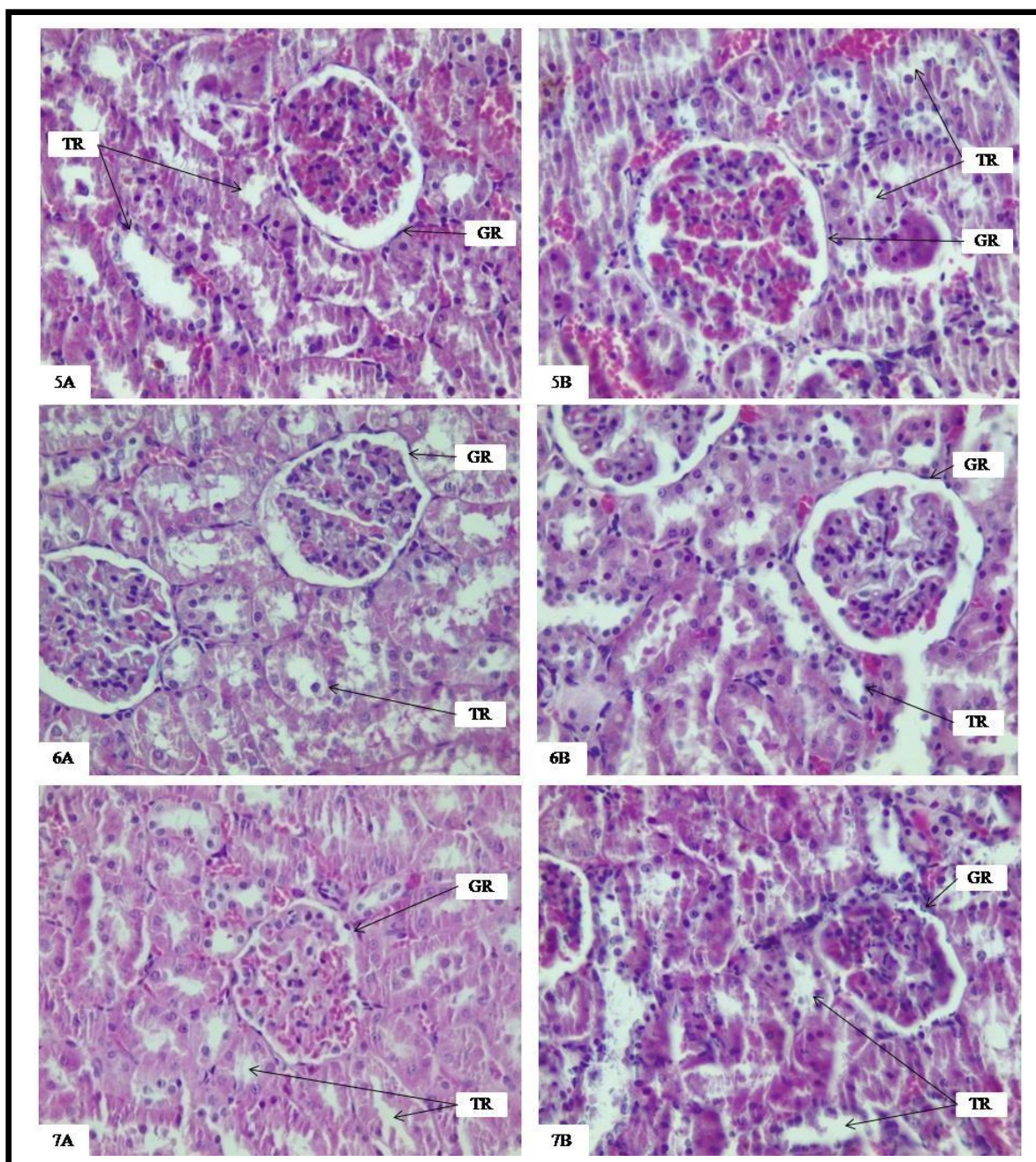


Figure 44: Coupe histologique du tissu rénal

CN: 1A (mâle); 1B (femelle), CP: 2, CPAC: 3A (mâle); 3B (femelle), CFAG: 4A (mâle); 4B (femelle), CGAG: 5A (mâle); 5B (femelle), PFPC: 6A (mâle); 6B (femelle), PGPC: 7A (mâle); 7B (femelle)

GR: glomérule rénal; TR: tubule rénal; CV: congestion vasculaire; NI: néphrite interstitielle; IILP: infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire; CI: capsule intacte (Coloration hématoxyline-éosine; grossissement $\times 100$)

9.4. Etude histologique du tissu splénique

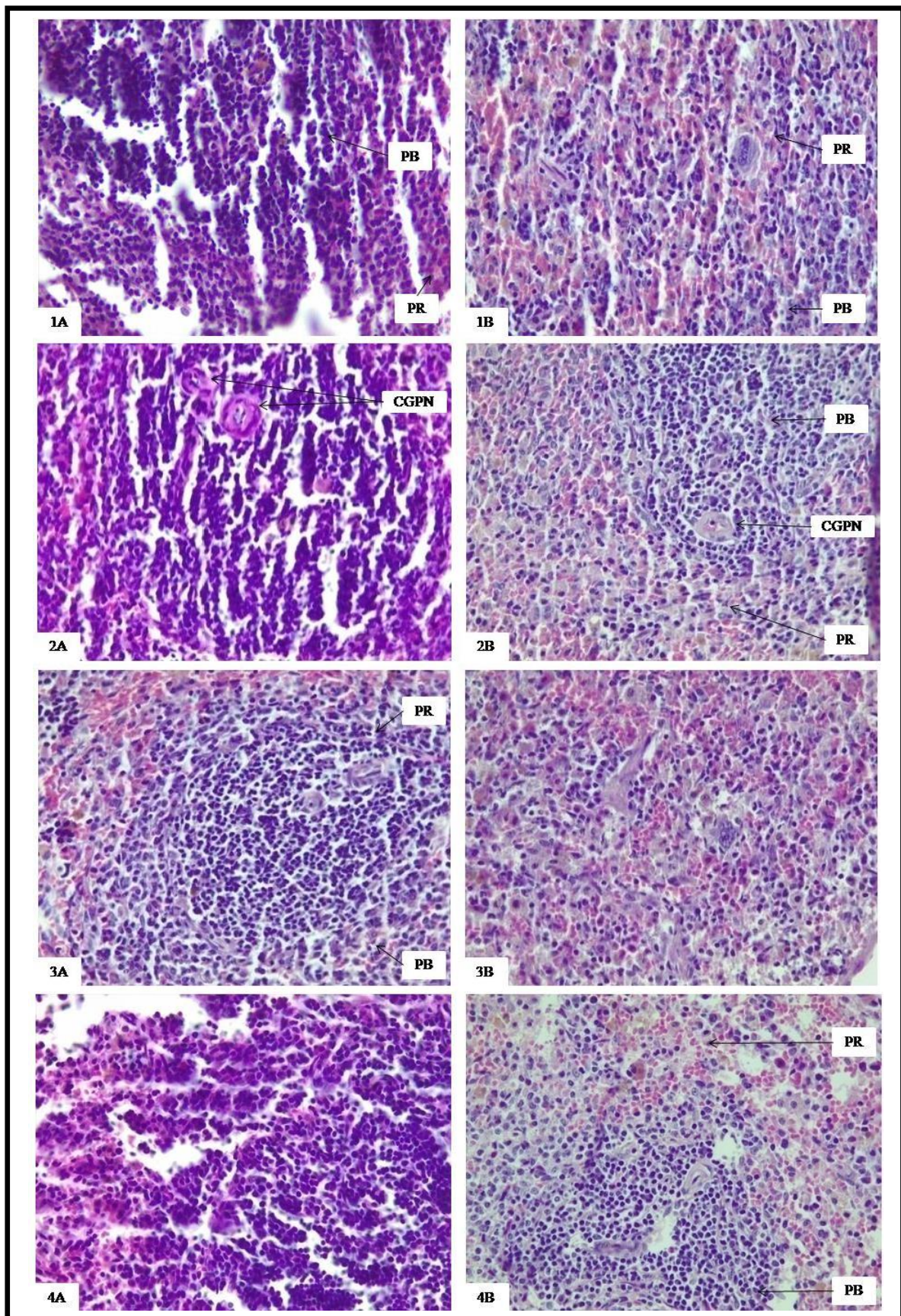
L'étude anatomopathologique de la rate du groupe infecté (CP) montre une architecture histologique conservée avec l'observation de follicules lymphoïdes primitifs (tissu lymphoïde inactif) au niveau de la pulpe blanche chez les femelles et les mâles qui montrent de cellules géantes polynucléées. De plus, l'histologie du groupe traité par l'antibiotique (CPAC) figure aussi un aspect morphologique normal avec la visualisation de cellules géantes polynucléées dispersées au sein du tissu splénique des femelles.

L'observation microscopique du tissu splénique du groupe (CFAG); mâles et femelles, permet de différencier les deux tissus composant la rate; la pulpe rouge et la pulpe blanche intégrant des follicules lymphoïdes qui sont primitifs dans ce cas, de plus, aucune constatation de cellules géantes polynucléées n'est établie. L'architecture histologique de ce groupe est normale.

De tels résultats sont encore obtenus pour le groupe (CGAG) et pour les deux sexes; mâles et femelles.

L'examen histologique des coupes tissulaires spléniques du groupe (PFPC) indique que la structure anatomique de la rate est bien préservée en distinguant la pulpe rouge de la pulpe blanche pour les deux sexes, bien qu'un follicule lymphoïde soit révélé actif avec la détection de quelques cellules géantes plurinucléées au sein du tissu des femelles.

En ce qui concerne le groupe (PGPC), l'histologie de la rate dévoile de cellules géantes plurinucléées dispersées chez les mâles, tandis que les femelles montrent un nombre important de ces cellules, mais l'aspect morphologique de la rate est normal (Figure 45).



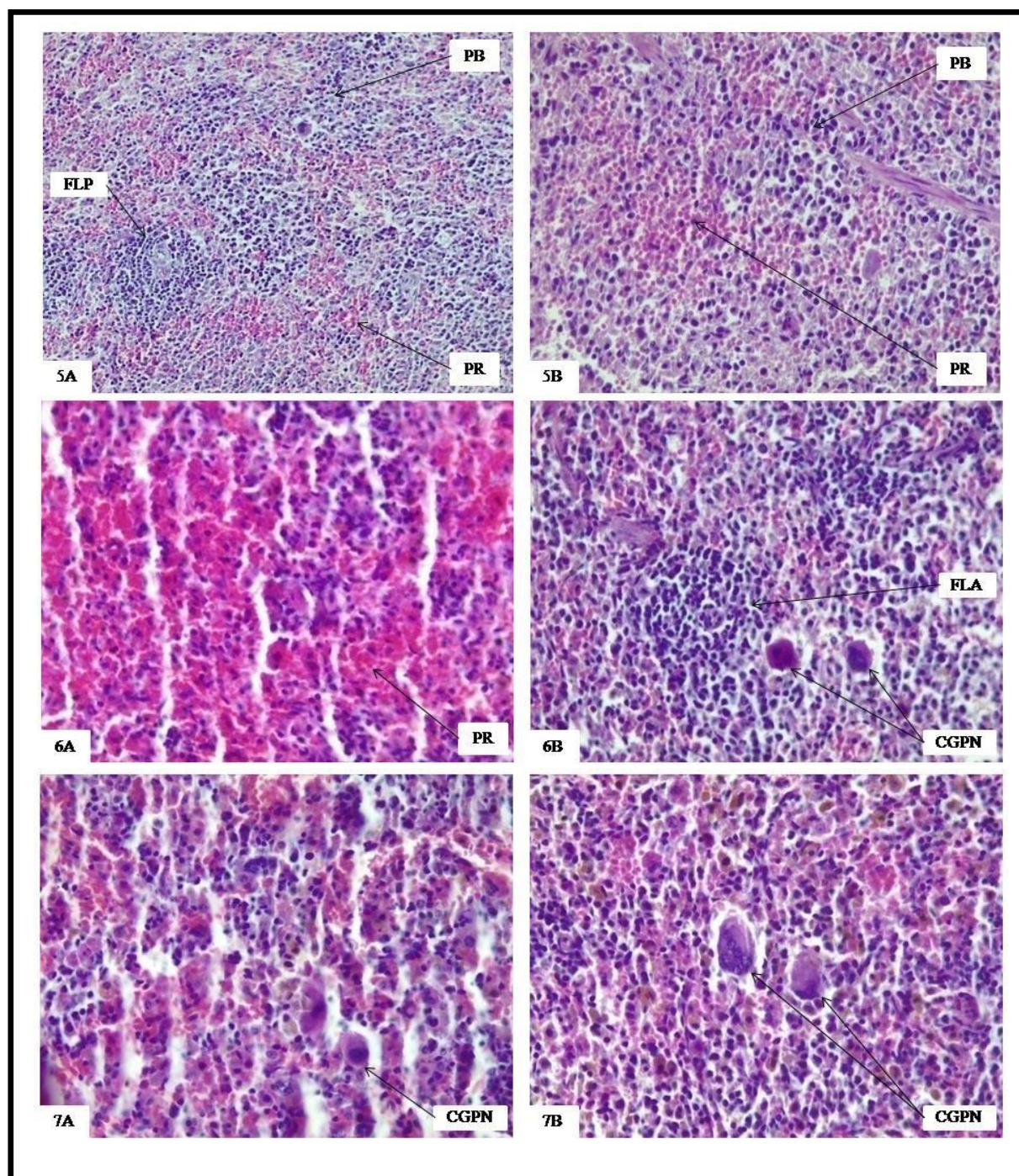


Figure 45: Coupes histologique du tissu splénique

CN: 1A (mâle); 1B (femelle), CP: 2, CPAC: 3A (mâle); 3B (femelle), CFAG: 4A (mâle); 4B (femelle), CGAG: 5A (mâle); 5B (femelle), PFPC: 6A (mâle); 6B (femelle), PGPC: 7A (mâle); 7B (femelle)

PB: pulpe blanche; PR: pulpe rouge; CGPN: cellule géante polynucléée; FLP: follicule lymphoïde primaire; FLA: follicule lymphoïde actif (Coloration hématoxyline-éosine; grossissement $\times 100$)

10. Evaluation de l'activité antimicrobienne et l'activité anti-inflammatoire *in silico* (le docking moléculaire)

L'approche de conception de médicaments basée sur la structure, comme le docking moléculaire, est couramment utilisée pour anticiper les interactions entre les ligands de petites molécules et leur cible appropriée (Muhammed et Aki-Yalcin, 2022). Cette approche intégrée permet d'optimiser le processus de recherche et d'augmenter l'efficacité des développements futurs.

10.1. Contre l'enzyme dihydroptéroate synthase

Afin de valider les résultats expérimentaux, des simulations de docking moléculaire ont été réalisées sur les molécules identifiées dans les EMs contre plusieurs cibles biologiques. Ce processus vise à identifier les composés responsables de l'activité biologique et à élucider leur mode d'interaction.

Les analyses ont révélé une forte affinité et une excellente stabilité de ces composés envers l'enzyme dihydroptéroate synthase (DHPS). Par conséquent, une étude de docking moléculaire détaillée a été menée spécifiquement sur la DHPS, une enzyme essentielle à la voie de biosynthèse bactérienne du folate, cruciale pour la production d'acides aminés (Slock *et al.*, 1991). Zhao *et al.* (2016) ont identifié des résidus d'acides aminés critiques impliqués dans la liaison aux fractions ptérine et pABA de l'enzyme DHPS. Plus précisément, Asp96, Asn115, Asp185, Lys221 et Arg255 se sont révélés essentiels pour la liaison à la fraction ptérine, tandis que Phe190, Lys221 et Ser222 ont été mis en évidence comme essentiels pour les interactions avec la fraction pABA (Zhao *et al.*, 2016; Dekir *et al.*, 2023).

Pour garantir la fiabilité de notre protocole de docking, le re-docking du ligand co-cristallisé a été établi, obtenant un RMSD (Écart quadratique moyen des positions atomiques) inférieur à 1 Å, comme illustré dans la figure 46. Ce résultat confirme la précision et la robustesse de notre méthodologie de docking.

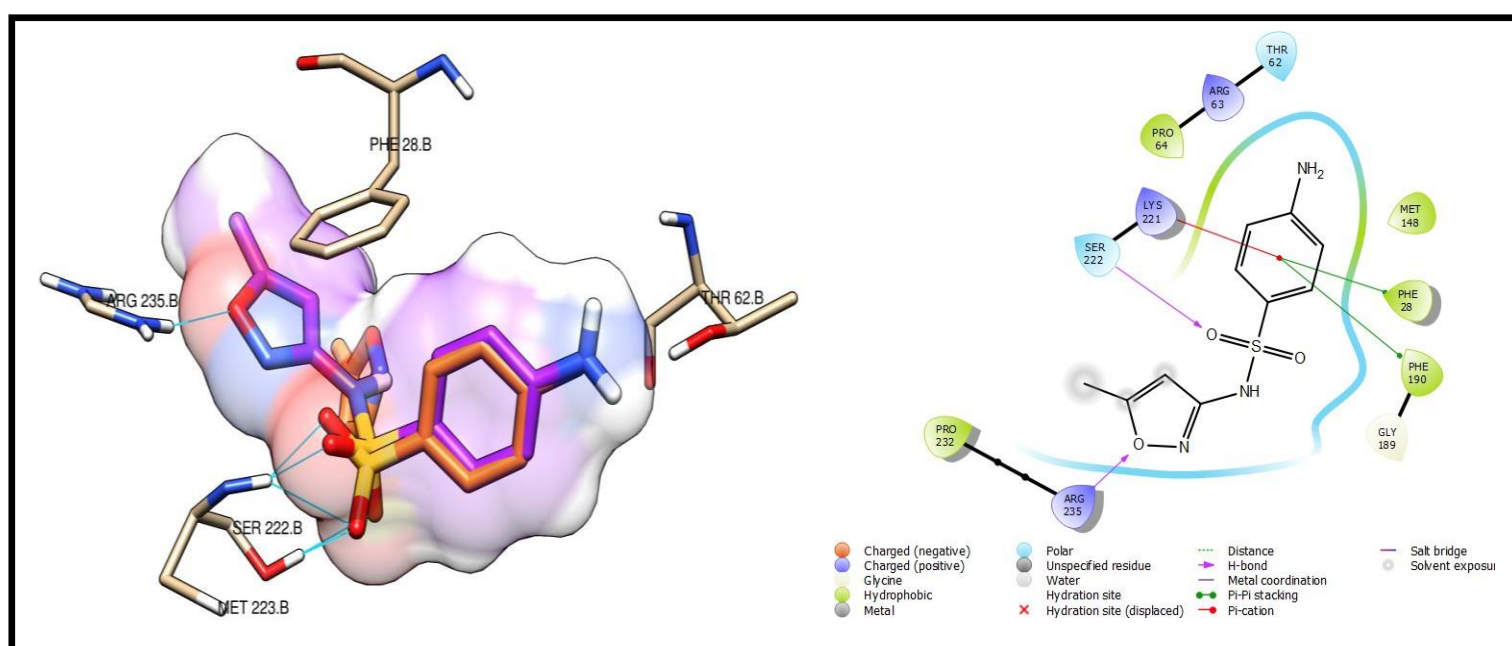


Figure 46: Superposition de la position de re-docking du ligand co-cristallisé avec sa conformation cristallographique dans le site actif de l'enzyme dihydroptéroate synthase

Tableau 27: Classement des molécules après étude de docking moléculaire

Noms des composés	Score de docking (kcal/mol)	
	Dihydroptéroate Synthase (DHPS)	Cyclooxygénase-2(COX-2)
Epicatechine	-6,668	-8,961
Nicotinamide	-6,562	-6,338
Vanilline	-6,491	-5,325
Quercétine	-6,383	-7,465
Acide sinapique	-6,166	-6,828
Myricétine	-5,910	-7,989
Acide hydroxyanisole butylé	-5,889	-6,898
Acide ascorbique	-5,868	-5,721
Rutine	-5,669	-4,256
Ligandco-cristallisé	-6,100	-8,994

Après l'analyse de docking moléculaire, les composés identifiés à partir de l'extrait végétal ont présenté une bonne stabilité au sein du site actif de la DHPS, en particulier cinq composés: l'épicatechine, le nicotinamide, la vanilline, la quercétine et l'acide sinapique. Ces composés ont enregistré des scores de docking inférieurs à ceux du ligand co-cristallisé, comme indiqué dans le tableau 27. Les modes d'interaction de ces cinq molécules ont été détaillés dans les figures 47, 48, 49, 50 et 51, où des interactions clés avec des résidus critiques du site actif de la DHPS ont été observées.

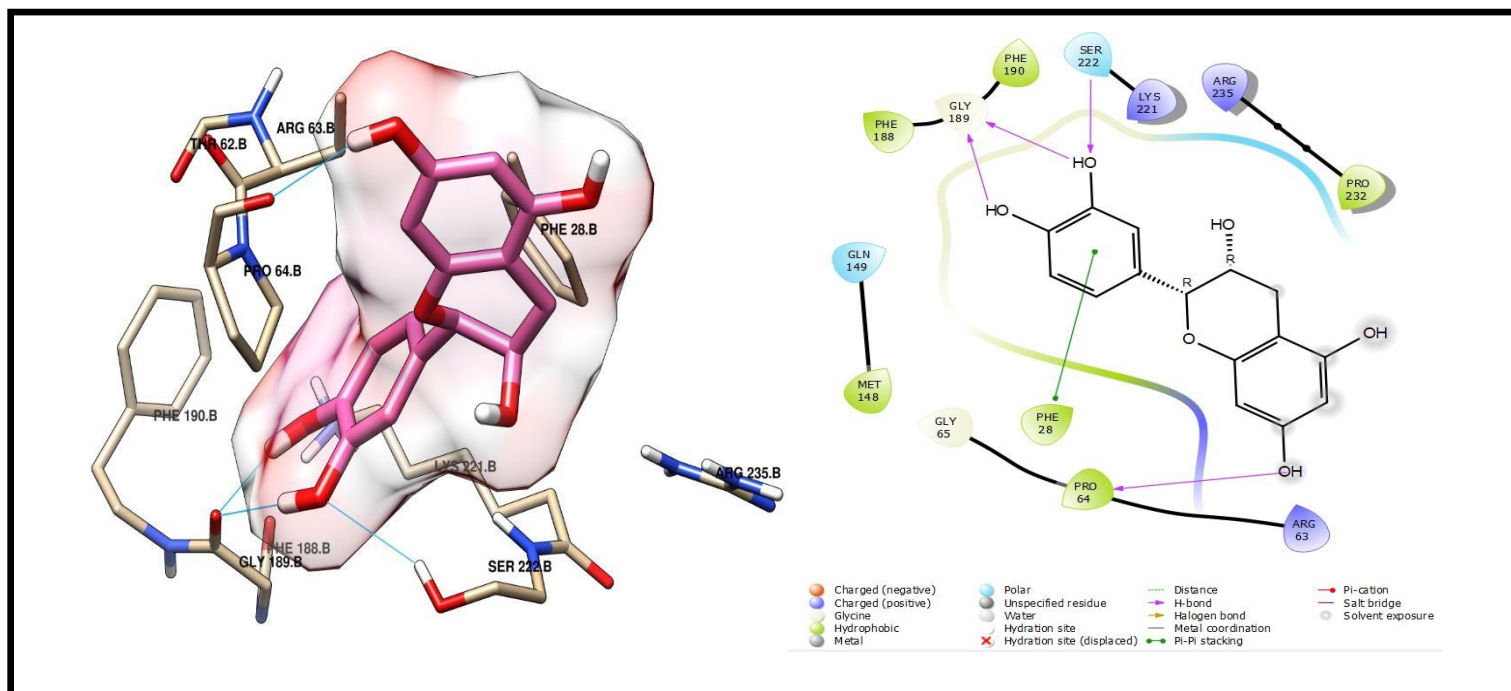


Figure 47: Position de liaison de l'épicatéchine dans le site actif de l'enzyme dihydroptéroate synthase: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan

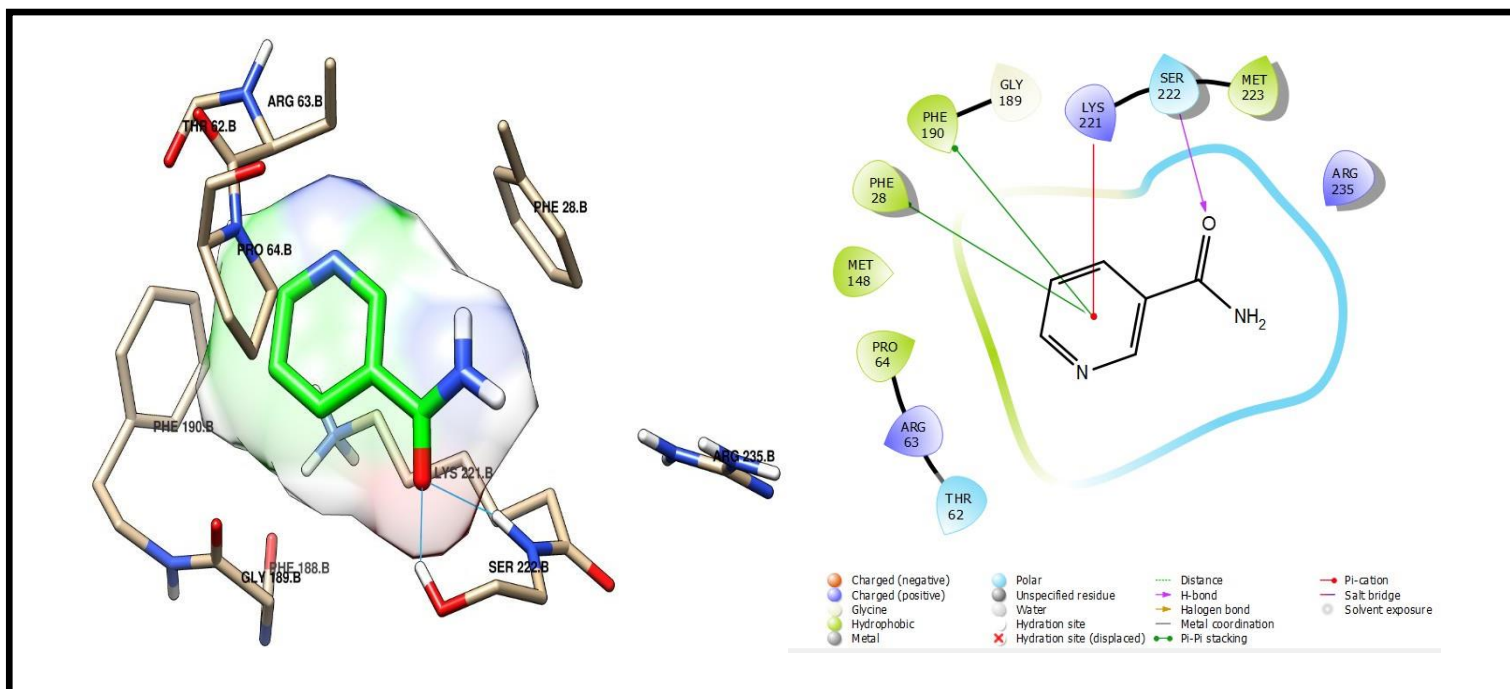


Figure 48: Position de liaison du nicotinamide dans le site actif de l'enzyme dihydroptéroate synthase: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan

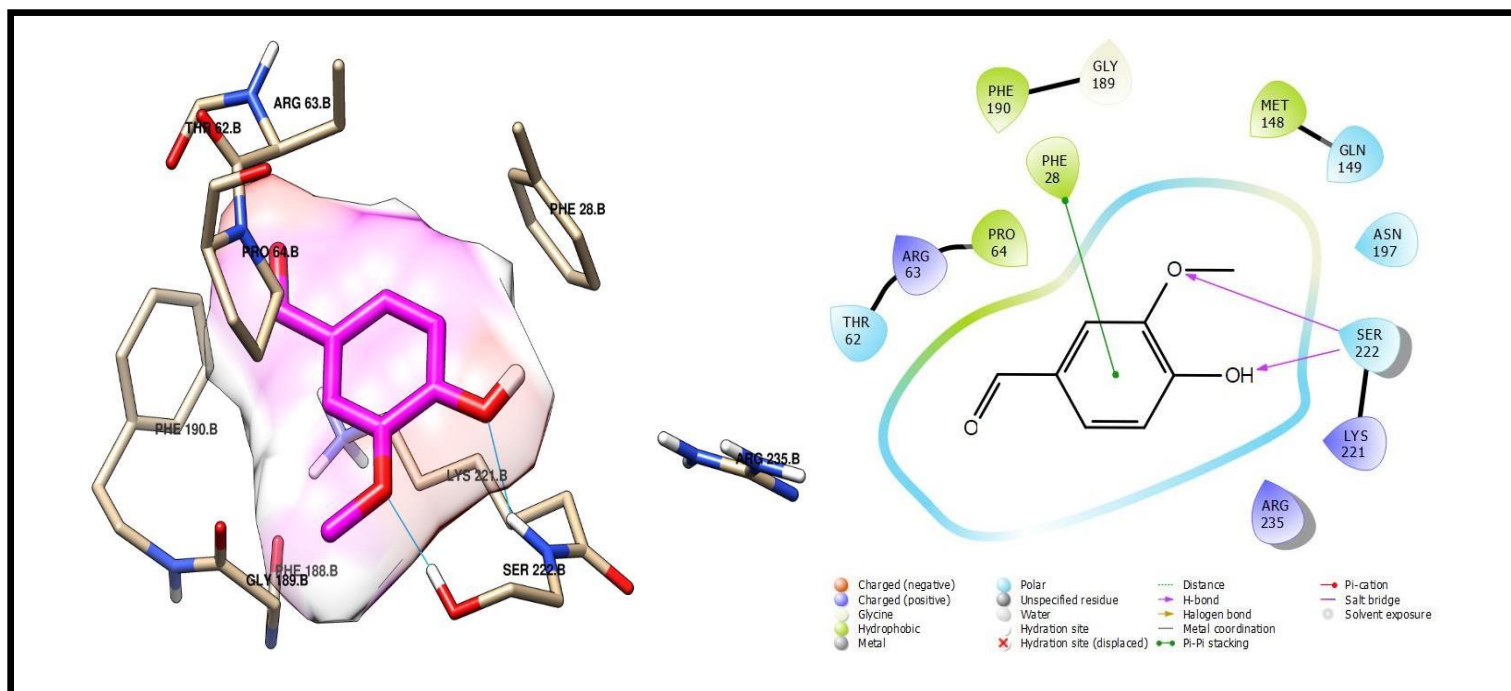


Figure 49: Position de liaison de la vanilline dans le site actif de l'enzyme dihydroptéroate synthase: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan

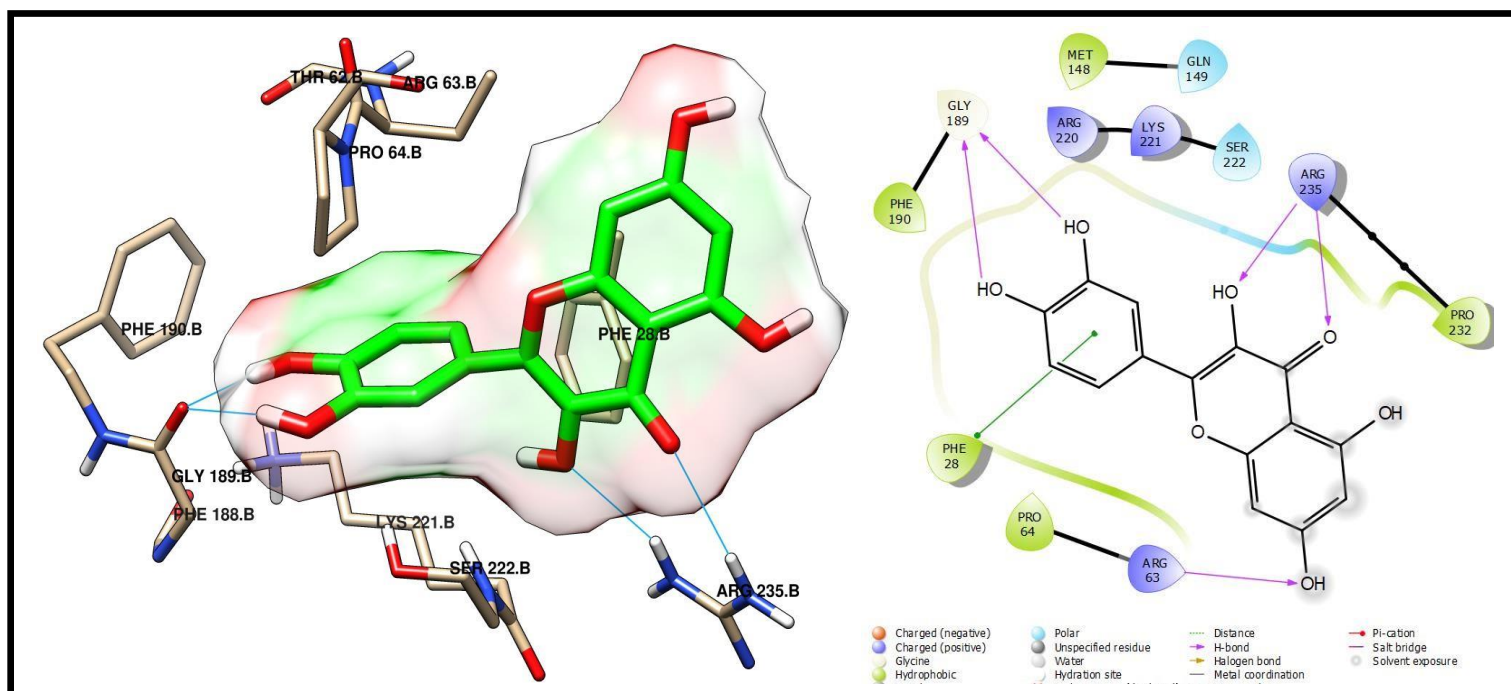


Figure 50: Position de liaison de la quercétine dans le site actif de l'enzyme dihydroptéroate synthase: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan

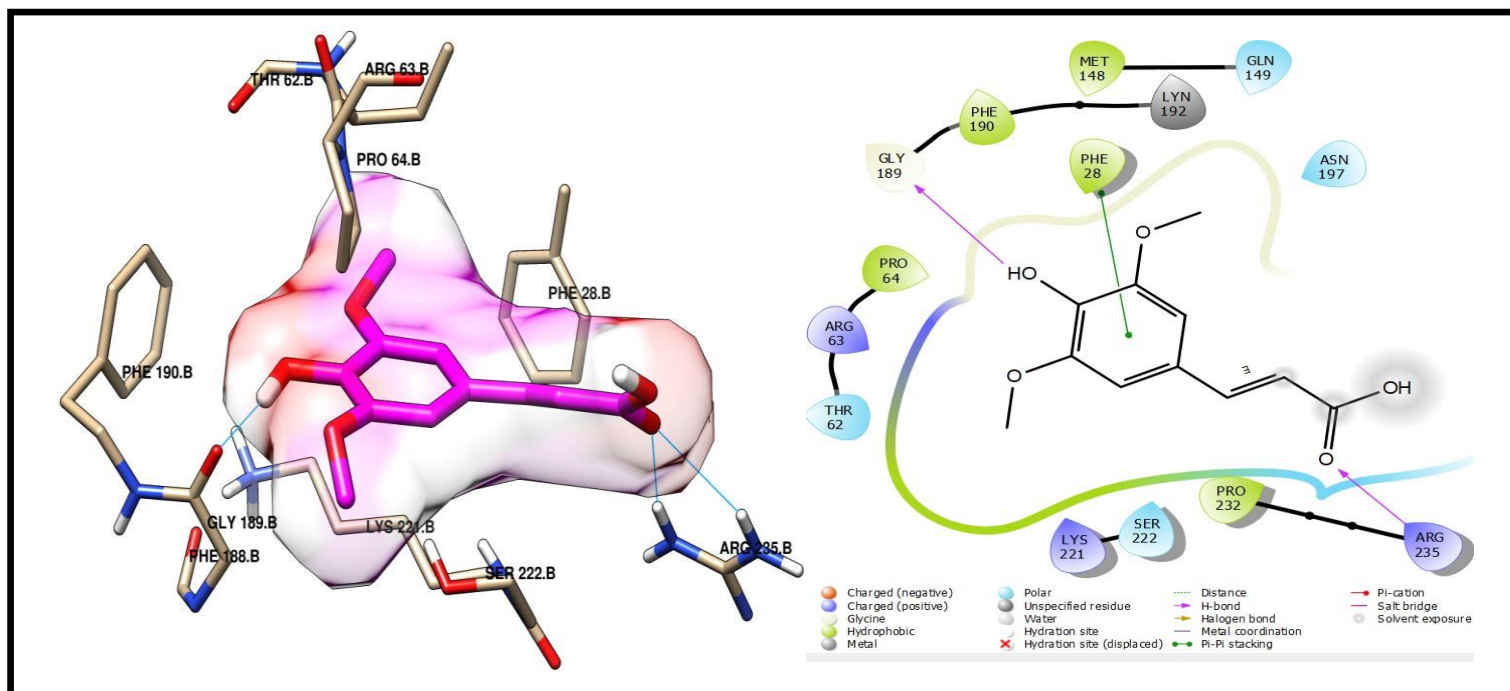


Figure 51: Position de liaison de l'acide sinapique dans le site actif de l'enzyme dihydroptéroate synthase: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes cyan

10.2. Contre la cyclooxygénase-2

Afin d'évaluer le potentiel des composés étudiés, nous avons réalisé une analyse de docking moléculaire au site actif de la COX-2, évaluant leur stabilité de liaison et leurs interactions. La fiabilité de notre protocole de docking a été confirmée par le re-docking du ligand co-cristallisé, le diclofénac, qui a donné un écart quadratique moyen (RMSD) inférieur à 1 Å, comme illustré à la figure 52.

Suite à la simulation de docking moléculaire des composés identifiés dans l'extrait de la plante étudiée, nous avons constaté que la plupart d'entre eux présentent une affinité significative pour la cible COX-2, comme l'indiquent leurs scores de docking. Les modes d'interaction des cinq principales molécules avec les résidus du site actif de l'enzyme COX-2 ont été ensuite analysés (Figures 53, 54, 55, 56, 57).

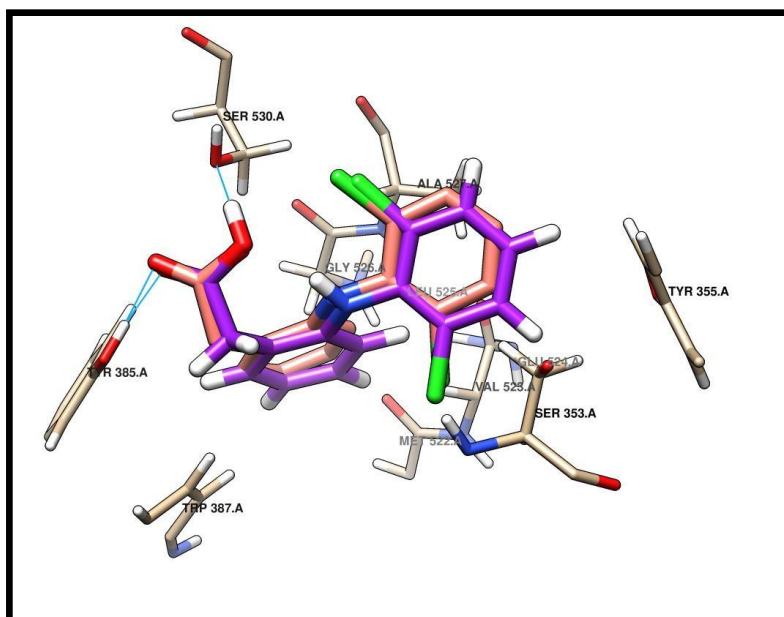


Figure 52: Superposition de la position de re-docking du ligand co-cristallisé (diclofénac) avec sa conformation cristallographique dans le site actif de la tyrosine

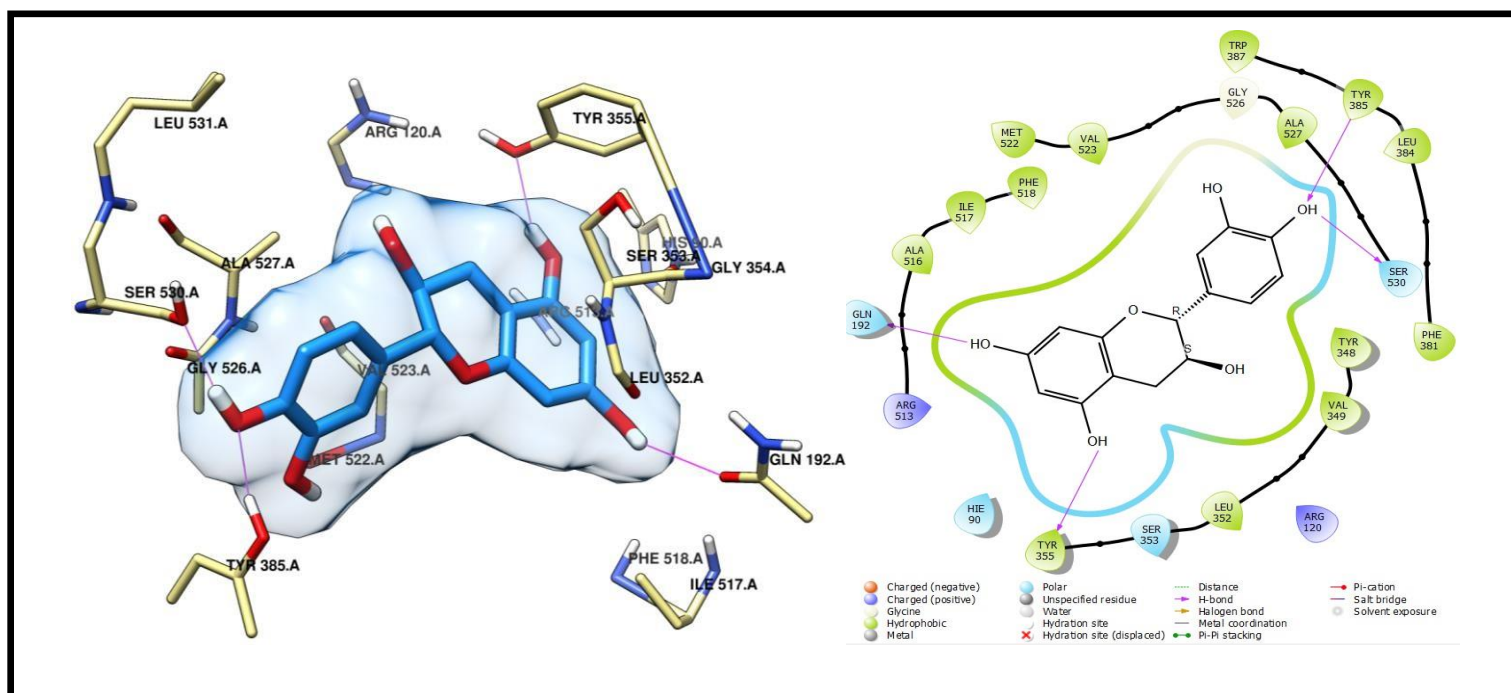


Figure 53: Position de liaison de l'épicatéchine dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes

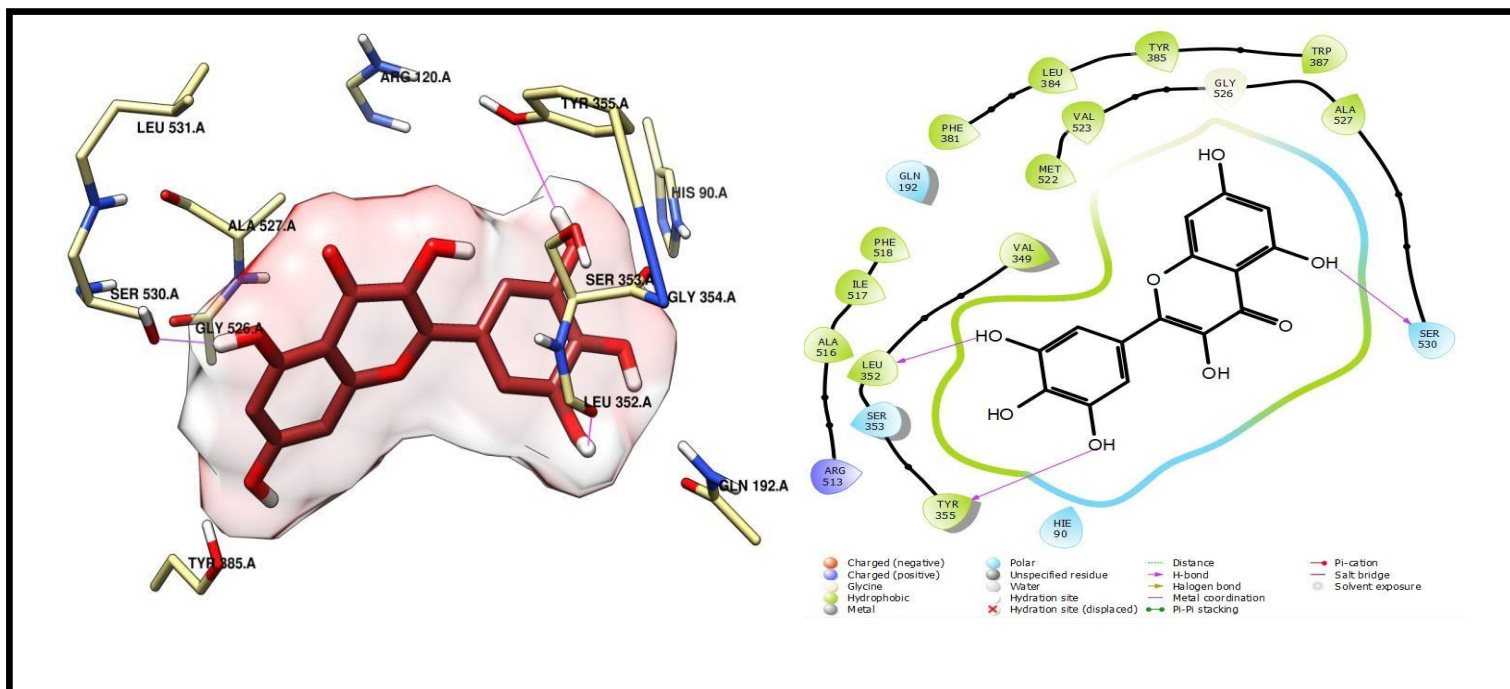


Figure 54: Position de liaison de la myricétine dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes

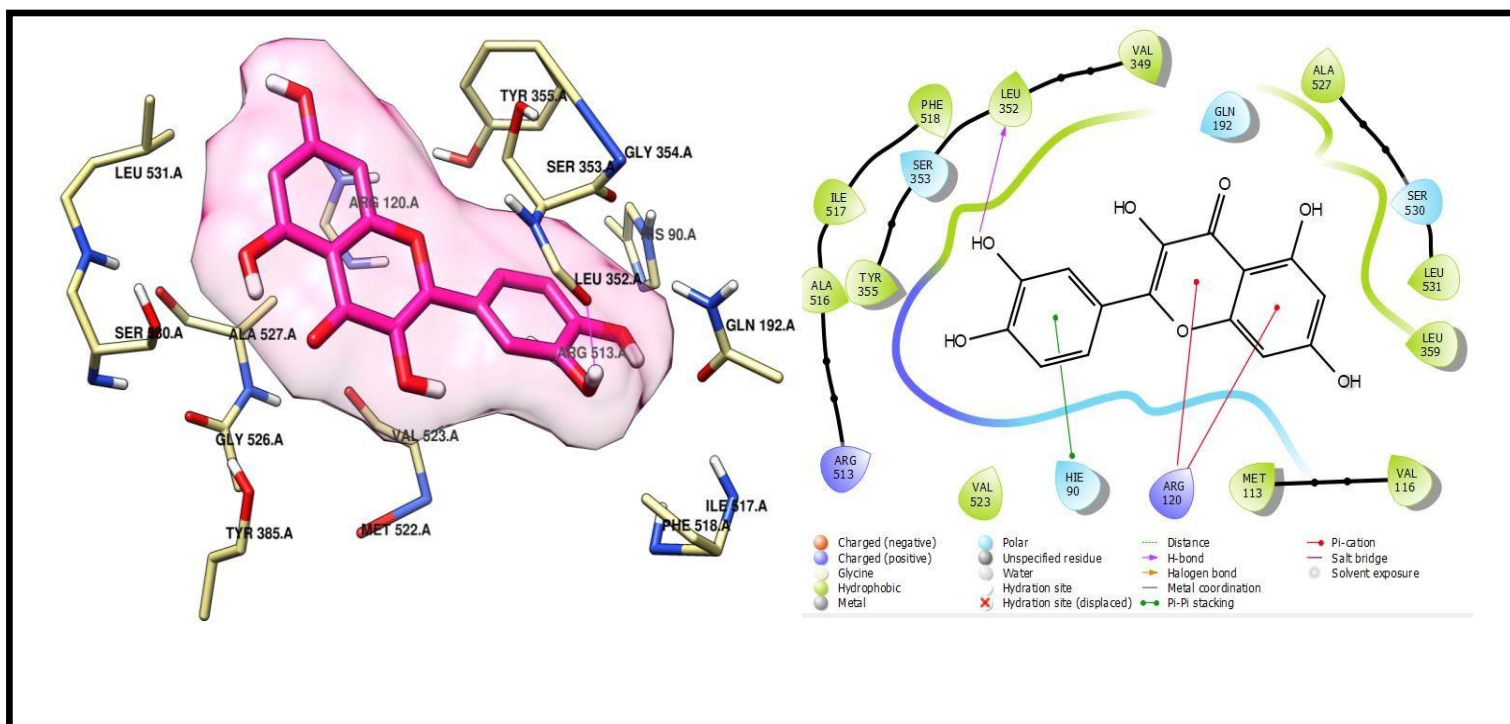


Figure 55: Position de liaison de la quercétine dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes

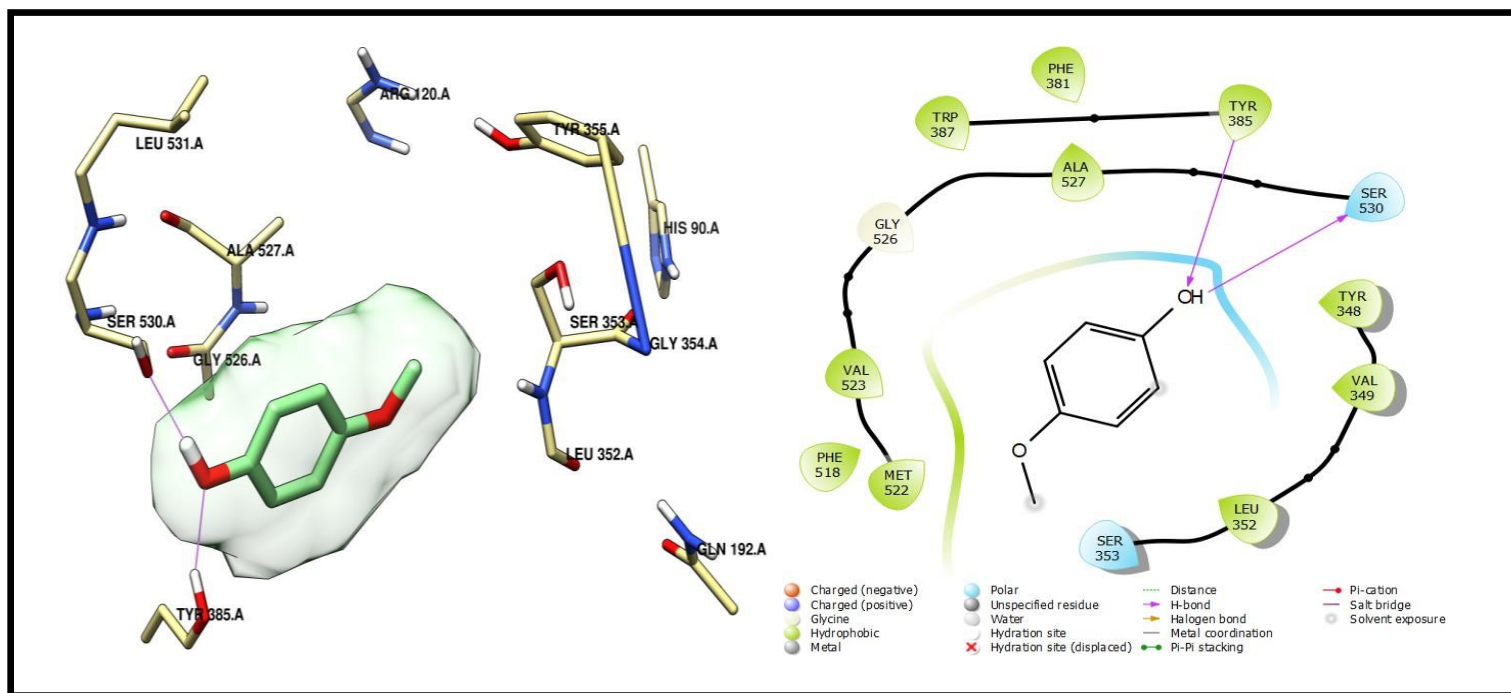


Figure 56: Position de liaison de l'acide hydroxyanisole butylé dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes

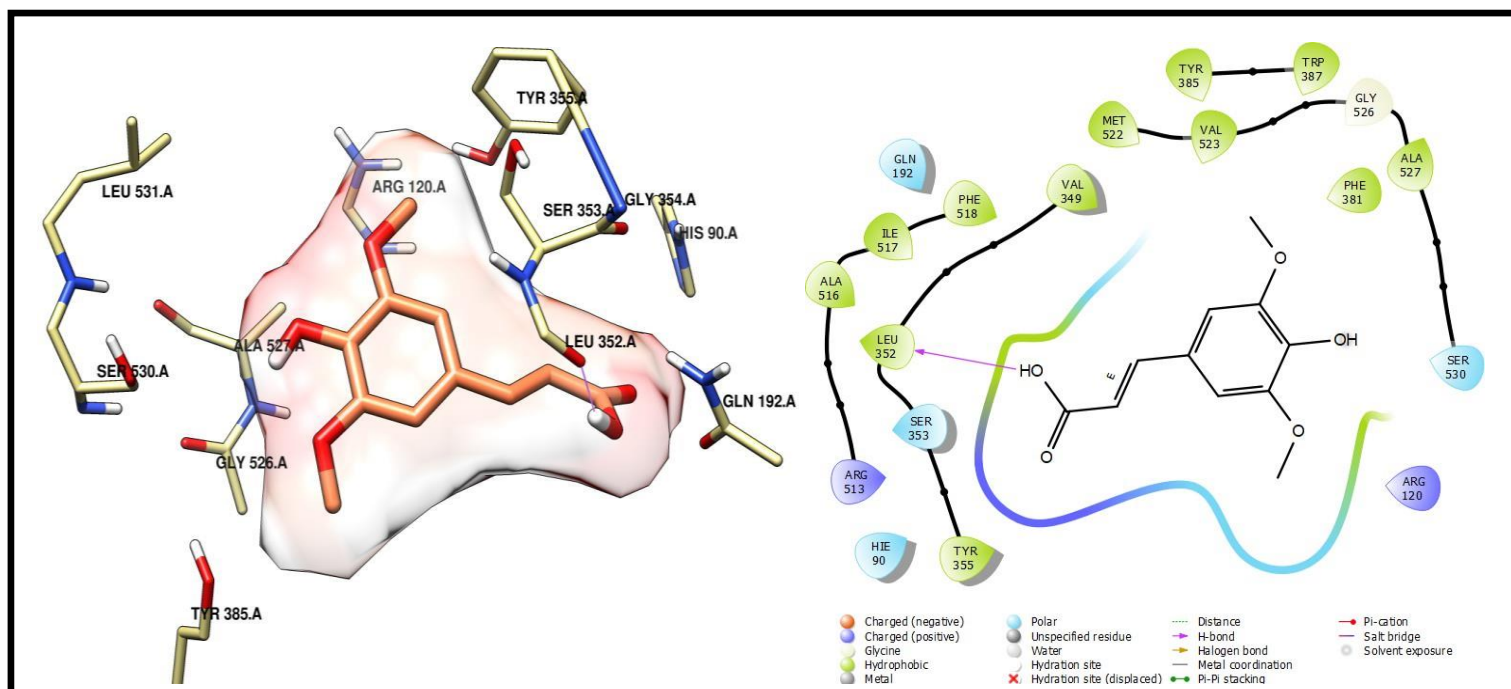


Figure 57: Position de liaison de l'acide sinapique dans le site actif de la tyrosine kinase EGFR: interactions de liaison hydrogène représentées par des lignes violettes

Discussion

Notre travail a pour but d'étudier le profil polyphénolique de deux plantes médicinales de la région ouest algérien; *Apium graveolens* L. et *Petroselinum crispum* (Mill.), pour valoriser la flore ouest algérienne d'intérêt thérapeutique utilisée pour le traitement des infections intestinales microbiennes d'une part et d'évaluer l'activité antimicrobienne des extraits bruts de ces plantes suivant des approches expérimentales (*in vitro* et *in vivo*) et des approches *in silico* (le docking moléculaire) d'autre part.

Dans notre étude, l'extrait a été obtenu après plusieurs étapes d'extraction puis il a été lyophilisé. La méthode de macération à froid a été choisie à fin de conserver au maximum le contenu polyphénolique de cet extrait. En effet, le type et la concentration du solvant, la température, le temps, le pH, les rapports solide-liquide, la pression et la taille des particules de la plante ont été identifiés comme des facteurs importants affectant l'efficacité de l'extraction des composés bioactifs végétaux (Abu Bakar *et al.*, 2020).

Selon plusieurs études, l'efficacité antimicrobienne de chaque extrait variait d'un extrait à l'autre, et le méthanol était le meilleur solvant pour extraire les composés antimicrobiens des plantes *Apium* par rapport à d'autres solvants (Salehi *et al.*, 2019). Par ailleurs, le processus de séchage utilisé dans notre étude était la lyophilisation, qui est une excellente technique pour sécher les extraits de plantes en préservant leur qualité, et en prolongeant leur conservation (EINaker *et al.*, 2021).

Nos résultats montrent que l'EM des feuilles d'*A. graveolens* L. (FAG) présente un rendement de 35,68 %, ces résultats ne concordent pas avec ceux d'Al aboody (2021) ayant reporté un rendement de 8,94 % de l'extrait éthanolique des feuilles d'*A. graveolens* L. récolté de l'Arabie Saoudite. D'autres part, le rendement de l'EM des graines d'*A. graveolens* L. (GAG) de notre étude indique une valeur de 11,74 %, cette valeur est plus importante que celle obtenue par Minaiyan et al. qui est de 8,4 % (Minaiyan *et al.*, 2021). En outre, d'autres travaux au Yémen ont présenté un rendement moins important (13,67±1.44 %) de l'extrait méthanolique des graines de cèleri en utilisant le Soxhlet (Al jawfi *et al.*, 2014). Par ailleurs, l'EM des feuilles de *P. crispum* (Mill.) (FPC), donne un rendement de 13,32 % et l'EM des graines de cette plante (GPC) donne un rapport de 12,86 %. Ce résultat ne s'accorde pas avec

celui de Lamponi et Baratto qui indique que l'extrait éthanolique de feuilles de persil a donné un pourcentage de 5,6 % (Lamponi et Baratto, 2020). Plusieurs travaux ont montré que le rendement de l'extrait et la composition chimique des extraits varient en fonction du processus d'extraction ainsi que de la composition du solvant (Silva *et al.*, 2022; Burdejova *et al.*, 2023).

Sur un autre plan, le screening phytochimique préliminaire de différents EMs de plantes étudiées révèle la présence de différents groupes polyphénoliques qui sont les tanins, les flavonoïdes, les phénols, les saponines, les alcaloïdes et les glucosides cardiaques, tandis que les quinones sont absentes dans la composition de tous les EMs de plantes étudiées. Nos résultats confirment plusieurs travaux qui ont reporté que la phytochimie des plantes médicinales est influencée par un certain nombre de facteurs, notamment les parties de la plante (feuilles, tiges ou graines), l'emplacement géographique, les applications agronomiques, le moment et le stade de la récolte, ainsi que la procédure post-récolte (Sorour *et al.*, 2015; Minaiyan *et al.*, 2021; Chaudhry *et al.*, 2022).

De plus, l'analyse chromatographique d'*A. graveolens* L. indique la survenue de certaines molécules dans l'EM (FAG) de cette plante (acide ascorbique, vanilline, rutine, myricétine, acide hydroxyanisole butylé, quercétine) et de certains composés sont présents dans l'EM (GAG) de sa graine (acide sinapique, acide ascorbique, acide hydroxyanisole butylé, quercétine). En effet, Ashoush et al. ont reporté que le pyrogallol était la principale molécule phénolique trouvée dans les feuilles de céleri, avec des concentrations élevées de caféine, d'acide e-vanillique, ellagique, benzoïque, chlorogénique, férulique et d'acide P-OH-benzoïque (Ashoush *et al.*, 2017). D'autre part, notre étude montre que la composition chimique de graines d'*A. graveolens* L. est similaire à celle présentée dans l'étude de Marbaniang et al. (Marbaniang *et al.*, 2020). Par contre, selon Kim et al. il n'y a pas de présence de cette composition chimique dans l'extrait éthanolique et dans la fraction d'acétate d'éthyle des graines de céleri, qui ont été identifiées par un détecteur sélectif de masse par chromatographie gazeuse (Kim *et al.*, 2021). Toutefois, l'acide sinapique et la quercétine ont été découverts dans l'extrait de graines d'*A. graveolens* L. analysé dans l'étude de Ghoname et al. (Ghoname *et al.*, 2023). Ces métabolites sont impliqués dans l'activité antimicrobienne, anti-inflammatoire et antioxydante d'*A. graveolens* L.

Par ailleurs, la composition phytochimique de *P. crispum* (Mill.) utilisée dans notre étude montre la présence de (acide sinapique, épicatechine, quercétine) dans la feuille, tandis que le contenu de la graine renferme de (nicotinamide, acide ascorbique, rutine, myricétine, acide hydroxyanisole butylé, quercétine, catéchine). En effet, l'extrait hydroéthanolique de feuille de *P. crispum* (Mill.) a révélé la présence de sept composants autres que ceux trouvés dans la composition chimique de l'EM de feuille de *P. crispum* (Mill.) étudié qui sont les dérivés de l'apigénine et de kaempférol (Liberal *et al.*, 2020). De plus, plusieurs études ont démontré la présence de divers composés tel que l'apigénine, l'isorhamnétine, la diosmétine et leurs dérivés (El-Zaeddi *et al.*, 2016; Slimstad *et al.*, 2020), des dérivés d'apigénine et de kaempférol, des dérivés de la lutéoline, du chrysoériol, de la quercétine, et de l'isorhamnétine (Epifanio *et al.*, 2020), de l'acide gallique, de la catéchine, de l'acide vanillique, de la myricétine et de la quercétine (Ebrahimi *et al.*, 2024). En outre, il a été découvert que la poudre de feuilles de persil contient de plusieurs phytoconstituants et l'acide chlorogénique était le composant le plus élevé, par contre, l'acide rosmarinique était la biomolécule la plus abondante dans l'extrait méthanolique de graines de persil dans l'étude de Tadros *et al.* (Tadros *et al.*, 2017; Moftah *et al.*, 2024).

Les résultats de l'activité antimicrobienne *in vitro* indiquent que les EMs de deux plantes étudiées possèdent des effets antimicrobiens de degrés variés contre la souche testée. En effet, les EMs (GAG et FPC) montrent les activités les plus notables par la méthode de diffusion sur milieu gélosé. Ces résultats mettent en évidence des variations significatives dans l'activité antimicrobienne des extraits testés contre *E. coli*. Cependant, l'EM (FAG) ne montre aucune activité notable, alors que les autres EMs (FPC, GPC et GAG) présentent des capacités d'inhibition. En particulier, l'EM(GAG) d'*A. graveolens* L. s'avère être l'extrait le plus prometteur avec la plus faible CMI, suggérant une forte activité inhibitrice contre la souche bactérienne testée.

De même, les résultats de l'étude de Nuningtyas *et al.* ont montré que l'extrait éthanolique d'*A. graveolens* L. a exercé un pouvoir inhibiteur vis-à-vis de la bactérie *E. coli* (Nuningtyas *et al.*, 2020). Dans l'étude de Ahmed et Almagboul., l'extrait méthanolique de *P. crispum* (Mill.) a montré un effet antimicrobien partiel contre *E. coli* ATCC 25922 par rapport

aux autres micro-organismes (Ahmed et Almagboul, 2016).

D'autre part, les résultats du test de toxicité aigue des plantes étudiées montrent que les EMs (FAG) et (GAG) d'*A. graveolens* L. à doses de 100 mg/ kg et 50 mg/ kg de poids corporel respectivement ainsi que les EMs (FPC) et (GPC) de *P. crispum* (Mill.) à les mêmes doses respectivement n'ont révélé aucun effet nocif chez les rats testés pendant les sept jours d'expérimentation, ce qui exprime que ces deux doses ne sont pas toxiques. Des résultats d'une étude menée par Powanda et Rainsford ont suggéré qu'il n'y a pas d'effets sub-chroniques toxicologiquement significatifs de l'extrait hydro-alcoolique de graines d'*A. graveolens* chez le rat à la dose de 5000 mg/ kg (Powanda et Rainsford, 2011). De plus, conformément à nos résultats, une autre étude a noté que la toxicité aigue de l'extrait aqueux de feuilles de *P. crispum* (Mill.) à la dose unique de 5000 mg/ kg de poids corporel de rat (per. o.s) était non seulement pas toxique, mais avait un effet hépato-protecteur (Jackes *et al.*, 2021). Des résultats similaires ont été rapportés par l'étude de Gnintoungbe et al. qui ont mentionné que l'extrait aqueux de feuilles de persil n'est pas toxique jusqu'à la dose unique de 5000 mg/ kg de poids corporel de rat per os (Gnintoungbe *et al.*, 2023).

Sur un autre plan, les signes cliniques manifestées après l'induction de l'infection entérique chez les groupes traités par les EMs de deux plantes étudiées en comparaison avec le groupe infecté non traité (CP), montrent une différence entre les deux groupes après traitement, les rats étaient apparemment normaux après le traitement par les différents EMs de plantes testées. Sun et al. ont reporté que l'infection du tractus gastro-intestinal due à des virus, des bactéries ou des parasites représente la raison la plus courante de la diarrhée causées par la bactérie *E. coli* O101 qui a augmenté l'index de diarrhée et l'altération des tissus intestinaux chez les rats infectés (Sun *et al.*, 2018).

D'autre part, nos résultats soulignent que l'évolution du poids corporel au cours de la durée de l'expérimentation est influencée par le sexe, et cette relation est nuancée par le groupe de traitement. Ces différences suggèrent que l'infection et les traitements affectent le poids différemment selon le sexe, avec une perte de poids chez les mâles et un gain chez les femelles. En 2016, une étude a révélé que les souris minces soumises à *E. coli* par voie nasale ont montré une diminution graduelle de leur poids corporel, alors que les souris obèses ont

affiché une baisse plus significative de poids total 72 heures après avoir été infectées avec la même concentration de bactéries (Wan *et al.*, 2016).

Par ailleurs, nos résultats de la température moyenne du groupe infecté traité (CGAG) sont significativement plus bas, ceci suggère que l'EM (GAG) a un effet thérapeutique plus puissant en comparaison avec l'antibiotique standard. Dans le même cadre, une étude a démontré que l'impact des LPS sur la température corporelle diffère chez le rat. La variabilité devrait être influencée par la quantité et le sérotype des LPS. Les données indiquent aussi que les LPS déclenchent une réaction hypothermique, qu'il y ait ou non de la fièvre, chez le rat. En effet, l'hypothermie provoquée par les LPS ne serait peut-être pas une réaction secondaire due à un stress potentiel associé, par exemple, à la méthode de mesure (Dogan *et al.*, 2000).

L'étude de l'activité antimicrobienne pour tous les groupes expérimentaux à travers des hémocultures réalisées quotidiennement pendant toute la durée de l'expérimentation révèle que tous les groupes traités par les extraits de plantes étudiées montrent une diminution significative dans la culture bactérienne jusqu'à la stérilité des hémocultures à 100%. Ce résultat serait en relation avec la composition phytochimiques des extraits, en effet, les polyphénols et leurs produits de dégradation représentent une nouvelle famille efficace de médicaments anti-inflammatoires qui pourraient contribuer à prévenir et traiter la septicémie (Balázs Veres, 2012).

Les EMs d'*A. graveolens* L. et de *P. crispum* (Mill.) contiennent des flavonoïdes, des alcaloïdes et des saponines, qui sont associés à leur action antibactérienne. Les flavonoïdes possèdent une activité antibactérienne basée sur plusieurs mécanismes: inhibition de la membrane cytoplasmique, inhibition de la synthèse des acides nucléiques, métabolisme énergétique. En revanche, les alcaloïdes agissent par une intercalation dans la paroi cellulaire et/ou l'ADN. Par contre, les saponines sont associées à la pénétrabilité des membranes cellulaires bactériennes (Silva et Fernandes Júnior, 2010; Husnul Khotimah *et al.*, 2020).

Effectivement, la quercétine s'est avérée être un puissant agent antibactérien *in vitro* contre les isolats d'*E. coli* qui produisent la β -lactamase OXA-48 (Majumdar et Mandal, 2024). Ce phytocomposant stoppe la croissance d'*E. coli* en ajustant l'activité de l'adénosine

triphosphate (Qi *et al.*, 2022). De plus, la quercétine perturbe ou décompose les membranes plasmiques, obstrue les voies menant à bloquer les voies de l'intervention de la population, met fin à l'adhésion bactérienne et supprime les pompes d'efflux, ce qui entrave la production d'acides nucléiques (Qi *et al.*, 2022). De même, l'acide sinapique possède une activité antibactérienne significative contre *S. aureus* et *E. coli* jouant un rôle dans la suppression de la pompe d'efflux NorA (Singh *et al.*, 2022).

Nos résultats de la translocation bactérienne (TB) montrent une présence de la translocation dans le rein tandis que dans la rate aucune translocation n'a été décelée. Ce résultat peut être expliqué soit par l'absence de la translocation des microorganismes à la rate soit par la destruction de ces micro-organismes *in situ* à travers l'immunité médiée par les lymphocytes T inhibant la TB, ce qui a empêché leur culture à partir de cet organe. La TB est un processus de défense qui garantit au système immunitaire une interaction constante avec des antigènes extérieurs (Nikitenko *et al.*, 2011).

Sur un autre plan, le groupe (CFAG) traité par l'EM (FAG) montre une histologie iléale normale. Le même résultat a été observé chez les rats du (CGAG) traités par l'EM (GAG), cet aspect est plus apparent que celui des rats traités par l'antibiotique (CPAC), ce qui suggère que l'EM aurait traité l'infection d'un côté et d'un autre il aurait protégé l'organe contre des lésions, des destructions et des nécroses cellulaires et stimulerait son fonctionnement et sa flore microbienne en améliorant le système immunitaire, battant contre l'agent pathogène, traitant l'inflammation et luttant l'oxydation cellulaire. De même, l'apparence de la structure anatomique conservée des sections iléales chez les rats du (PFPG) traités par l'EM (FPC) est plus prononcée que celle des rats traités avec l'EM (GPC), ce qui impliquerait que l'extrait aurait traité l'infection et préservé l'organe des lésions, des dommages et de la nécrose cellulaire. Par contre, notre résultat note la présence d'un léger infiltrat inflammatoire chez le groupe (PFPC) traité par l'extrait (FPC) et d'une iléite modérée chez les rats du (PGPC) traités par l'EM (GPC) mais moins intense que celle remarquée chez le groupe infecté (CP) sans la visualisation d'une nécrose cellulaire et avec aucun changement dans la morphologie iléale.

En effet, le cèleri possède un grand potentiel pour combattre les LPS et d'autres toxines.

Cette plante a démontré une action protectrice contre les LPS, qui entraînent différentes formes de stress oxydatif. Ce résultat a mis en évidence le rôle protecteur du céleri dans la lutte contre les troubles comportementaux et biochimiques (Abu taweel, 2020). De plus, l'activité antimicrobienne d'*A. graveolens* L. pourrait également être due à la présence importante de polyphénols (Husnul Khotimah *et al.*, 2020). Zhao *et al.* ont reporté que la vanilline possède de fortes propriétés anti-inflammatoires et a inhibé avec succès le développement de l'inflammation induite par les LPS (Zhao *et al.*, 2017). Une étude récente a montré que l'acide ascorbique possède à la fois des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires dans le traitement des infections des voies urinaires causées par *E. coli* (Hassuna *et al.*, 2023).

Par ailleurs, nos résultats montrent une organisation normale du foie est celle d'hépatocytes issus de la veine centrale formant une colonne et séparés par une ou plusieurs sinusoïdes. De plus, l'étude histologique du tissu hépatique des animaux des groupes traités par les EMs de plantes étudiées (CFAG, CGAG, PFPC, PGPC) ne révèle aucune hépatite, ces résultats affirment que les EMs contiennent des biomolécules présentant un effet protecteur et/ou traiteur du foie contre l'inflammation et l'oxydation causées par l'infection bactérienne et ne possédant aucun effet toxique vis-à-vis de cet organe.

En effet, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, ont révélé que les polyphénols possèdent des effets antioxydants et anti-inflammatoires dans l'axe cerveau-foie-intestin. Les polyphénols ont prouvé leur action sur les différentes étapes de la cascade inflammatoire afin de diminuer la gravité de l'inflammation (Li *et al.*, 2022). De même, les travaux de Luo *et al.* ont reporté qu'une augmentation de l'apport alimentaire en acide ascorbique est bénéfique pour améliorer la fonction hépatique et le métabolisme du glucose (Luo *et al.*, 2022).

L'observation d'une glomérulonéphrite (néphrite interstitielle) et la visualisation d'une congestion vasculaire chez le groupe (CPAC) affirme la translocation bactérienne et que le tissu rénal a été infecté par la bactérie *E. coli* présente dans la circulation sanguine. Ces résultats prouvent que l'antibiotique n'a pas pu protéger le rein de l'infection bactérienne et de la septicémie. En plus, il se peut que l'antibiotique ait provoqué une néphrotoxicité. En

revanche, les animaux de tous les groupes traités par les EMs de plantes étudiées (CFAG, CGAG, PFPC, PGPC) montrent des structures histologiques rénales normales avec absence de tous signes d'inflammation. Ces résultats suggèrent que les EMs de plantes étudiées ont prévenu l'atteinte par une néphrite et ont exercé une protection rénale contre toute inflammation dû à l'infection bactérienne présente ou à la septicémie et même contre la TB. En outre, ces résultats confirment que les EMs n'ont aucun effet toxique sur le rein.

Les résultats de l'étude menée par Xu et al. ont démontré que l'acide ascorbique agit en éliminant les radicaux libres et en empêchant l'accumulation de produits d'oxydation, qui peuvent tous deux nuire aux reins (Xu *et al.*, 2021). Nos résultats concordent avec ceux obtenus par Afolabi et al. qui ont démontré des améliorations significatives de l'état histologique rénal, notamment un glomérule normal et une dégradation modérée des tubules contournés proximaux et distaux avec une diminution de l'espace urinaire après un traitement à la caféine et à la vanilline (Afolabi *et al.*, 2023). De plus, la myricétine abaisse les niveaux d'indicateurs néphrotoxiques (azote uréique du sang et créatinine sérique) et de médiateurs inflammatoires (Nrf-2, TNF- α , NF- κ B, COXI, COXII et IL-6) (Song *et al.*, 2021), la quercétine semble très prometteuse pour réduire la toxicité rénale (Chen *et al.*, 2022) et les catéchines possèdent des effets réno-protecteurs, très probablement grâce à des propriétés antioxydantes et anti-radicalaires (Diniz *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Sawhney *et al.*, 2021).

D'autre part, l'étude histologique du tissu splénique indique l'absence des cellules géantes polynucléées dans le tissu splénique de groupes (CFAG) et (CGAG) suggérant que les EMs (FAG) et (GAG) d'*A. graveolens* L. ont pu protéger l'organe de l'envahissement bactérien comme ils ont pu diminuer l'oxydation et l'inflammation en exerçant leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires. De plus, ces extraits ont pu gérer l'immunité innée en supprimant la réponse immunitaire de la rate.

Ces résultats concordent avec ceux d'une autre étude indiquant que l'huile essentielle de persil pourrait être capable de supprimer la réponse immunitaire cellulaire et humorale. Il peut également supprimer à la fois la production de NO et les fonctions des macrophages en tant que principales cellules immunitaires innées. Ces résultats peuvent suggérer que l'huile essentielle de persil est un inhibiteur approprié pour différentes applications (Yousofi *et al.*,

2011). Par ailleurs, le traitement par le nicotinamide a atténué l'hépto-splénomégalie et les dommages en réduisant considérablement l'activation de la réponse immunitaire hyperactive chez les souris infectées par le parasite *Leishmania infantum* (Zhou *et al.*, 2024).

Nos résultats du docking moléculaire démontrent que les cinq molécules à savoir: l'épicatéchine, le nicotinamide, la vanilline, la quercétine et l'acide sinapique, ont montré des interactions clés avec des résidus critiques du site actif de la DHPS; une enzyme essentielle à la voie de biosynthèse bactérienne du folate, cruciale pour la production d'acides aminés (Slock *et al.*, 1991), ce qui suggère un potentiel inhibiteur prometteur.

L'épicatéchine s'est révélée être le composé le plus stable au sein du site actif de la DHPS parmi toutes les molécules testées, y compris le ligand co-cristallisé, avec un score de docking le plus faible. Cette molécule a établi un total de cinq interactions clés: quatre liaisons hydrogène avec les résidus SER222, GLY189 et PRO64 via ses groupes hydroxyle (OH), et une interaction d'empilement π - π hydrophobe entre son cycle aromatique et le résidu PHE28. Le nicotinamide a également montré une forte affinité de liaison avec un score de docking de -6,562 kcal/mol. Il a formé quatre interactions similaires à celles du ligand co-cristallisé: une liaison hydrogène avec SER222 via l'atome d'oxygène de son groupe carbonyle (C=O), deux interactions d'empilement π - π entre son cycle aromatique et les résidus PHE28 et PHE190, et une interaction π -cation avec LYS221. La vanilline a également montré une stabilité favorable, avec un score de docking de -6,491 kcal/mol. Elle s'est engagée dans deux liaisons hydrogène avec SER222 via les atomes d'oxygène de ses groupes méthoxy et hydroxyle, ainsi qu'une interaction hydrophobe entre son cycle aromatique et PHE28. La quercétine a démontré une affinité de liaison comparable, enregistrant un score de docking de -6,383 kcal/mol. Elle a formé quatre liaisons hydrogène avec les résidus ARG235 et GLY189 via ses groupes hydroxyles, ainsi qu'une interaction d'empilement π - π entre son cycle aromatique et PHE28. L'acide sinapique a également affiché une performance de docking notable, avec un score de -6,166 kcal/mol. Il a formé deux liaisons hydrogène avec ARG235 et GLY189 via les atomes d'oxygène de ses groupes carbonyle et hydroxyle, ainsi qu'une interaction hydrophobe avec PHE28 via son système aromatique.

La cyclooxygénase-2 (COX-2) est une enzyme inductible qui joue un rôle clé dans la réponse inflammatoire. Contrairement à son homologue constitutive, la cyclooxygénase-1 (COX-1), qui est continuellement active et participe au maintien de fonctions physiologiques normales, la COX-2 est spécifiquement exprimée en réponse à des stimuli pro-inflammatoires tels que les cytokines et les interférons. Sa principale fonction est de catalyser la production de prostaglandines, médiateurs de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre (Kurumbail *et al.*, 1996). Dans le contexte du développement de médicaments anti-inflammatoires, cibler sélectivement la forme inductible de la cyclooxygénase (COX-2) permet de minimiser les effets secondaires généralement associés à l'inhibition de son isoforme constitutive, la COX-1, tels que les complications gastro-intestinales ou rénales. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent réduire efficacement l'inflammation sans interférer significativement avec la synthèse plaquettaire de thromboxane médiée par la COX-1.

Parmi les cinq principaux composés, l'épicatéchine qui s'est avérée la plus stable, avec un score de docking de -8,961 kcal/mol, très proche de celui du ligand de référence « diclofénac » (-8,994 kcal/mol). L'épicatéchine a formé quatre liaisons hydrogène fortes avec les résidus du site actif SER530, TYR385, GLN192 et TYR355, par l'intermédiaire de groupes hydroxyles attachés à ses cycles aromatiques. La myricétine a également démontré une bonne stabilité au sein du site actif, avec un score de docking de -7,989 kcal/mol. Elle a établi trois liaisons hydrogène avec les résidus SER530, TYR355 et LEU352, via des groupes hydroxyles sur ses cycles aromatiques. Classée troisième en termes de stabilité, la quercétine a formé une seule liaison hydrogène entre un groupe hydroxyle et le résidu LEU352, mais a également participé à trois interactions hydrophobes: deux interactions π -cation entre ses cycles adjacents et ARG120, et une interaction d'empilement π - π entre son cycle aromatique et HIS90. Le quatrième composé, l'acide hydroxyanisole butylé, a formé deux liaisons hydrogène avec les résidus SER530 et TYR385, via un seul groupe hydroxyle attaché à son cycle aromatique. Enfin, l'acide sinapique n'a formé qu'une seule liaison hydrogène avec LEU352, via le groupe hydroxyle de sa fonction carboxylique.

Conclusion et perspectives

Notre recherche vise à mettre en évidence le profil polyphénolique et à évaluer l'activité antimicrobienne *in vitro*, *in vivo* ainsi qu'*in silico* (le docking moléculaire) des extraits méthanoliques lyophilisés issus d'une extraction à froid liquide-solide; une macération dans le méthanol à 80 % d'*Apium graveolens* L. et *Petroselinum crispum* (Mill.) (Feuilles et graines) choisies de l'ouest algérien.

En effet, les rendements d'extraction du contenu polyphénolique de ces plantes sont apparus très importants, et la plante *Apium graveolens* L. a donné des rendements plus élevés que ceux obtenus de la plante *Petroselinum crispum* (Mill.).

Par ailleurs, le screening phytochimique démontre une variété de phytoconstituants inclus dans ces deux plantes tels que les tanins, les flavonoïdes, les phénols, les saponines, les alcaloïdes et les glucosides cardiaques.

L'étude *in vitro* des extraits méthanoliques de plantes étudiées dévoile des variations significatives dans leur activité antimicrobienne contre *E. coli*. Les extraits (GAG et FPC) montrent les activités les plus notables par la méthode de diffusion sur milieu gélosé tandis que les extraits (FPC, GPC et GAG) présentent des capacités d'inhibition et l'extrait (GAG) d'*Apium graveolens* L. s'avère être l'extrait le plus prometteur avec la plus faible CMI.

La toxicité aigue chez les rats ne révèle aucun effet toxique aux doses testées pour les extraits méthanoliques d'*Apium graveolens* L. et de *Petroselinum crispum* (Mill.) (Feuilles et graines). Les résultats de l'activité antimicrobienne *in vivo* évaluée sur des rats Wistar, des modèles d'infection entérique induite par *Escherichia coli*, montrent l'efficacité de tous ces extraits vis-à-vis de l'infection entérique. Les hémocultures indiquent une réduction significative des cultures bactériennes jusqu'à atteindre 100% de stérilité pour l'ensemble des groupes soumis aux traitements par les extraits méthanoliques de deux plantes. La stérilité des hémocultures soutient que le pouvoir antimicrobien de leurs phytoconstituants dépasse celui de l'antibiotique standard.

L'étude anatomopathologique des organes cible dévoile que les extraits méthanoliques d'*Apium graveolens* L. et de *Petroselinum crispum* (Mill.) ont influencé positivement sur la fonction et la structure de l'organe, ils ont pu traiter l'infection entérique en battant l'oxydation cellulaire et en traitant l'inflammation et par la suite en préservant l'architecture histologique d'iléon, du foie, du rein et de rate.

L'analyse de docking moléculaire de composés naturels sélectionnés contre le site actif de la dihydroptéroate synthase (DHPS) fournit des informations précieuses sur leurs affinités de liaison et leurs schémas d'interaction. Parmi toutes les molécules testées, l'épicatéchine a montré la plus forte affinité de liaison, surpassant même le ligand co-cristallisé, principalement grâce à de multiples liaisons hydrogène et une interaction clé d'empilement π - π . Le nicotinamide, la vanilline, la quercétine et l'acide sinapique ont également présenté des profils de liaison prometteurs, soutenus par une combinaison de liaisons hydrogène et d'interactions hydrophobes. Ces résultats suggèrent que ces composés naturels, en particulier l'épicatéchine, pourraient servir d'inhibiteurs potentiels de la DHPS.

L'analyse de docking révèle que plusieurs composés phytochimiques de l'extrait végétal étudié présentent de fortes affinités de liaison avec le site actif de la COX-2, suggérant leur potentiel comme agents anti-inflammatoires naturels. Parmi eux, l'épicatéchine a montré la plus grande stabilité, comparable à celle du diclofénac, un médicament de référence. Ces composés peuvent être considérés comme des candidats prometteurs pour le développement d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 présentant moins d'effets secondaires.

L'ensemble des données confirment que les extraits méthanoliques de plantes *Apium graveolens* L. et *Petroselinum crispum* (Mill.) possèdent des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes, donc, ils peuvent être utilisés comme des agents antimicrobiens dans l'industrie pharmaceutique.

Les perspectives de la présente recherche offrent une vue d'ensemble enrichissante et complexe, permettant une meilleure compréhension du sujet étudié et ouvrant la voie à de futures recherches.

- ❖ Utilisation des extraits de plantes en synergie pour améliorer leur efficacité.
- ❖ Optimisation des méthodes d'extraction pour garantir la constance et l'efficacité des extraits utilisés.
- ❖ Application d'autres méthodes *in silico*.
- ❖ Utilisation des techniques avancées telles que les techniques d'imagerie: Imagerie par résonance magnétique (IRM), tomographie par émission de positons (TEP) pour visualiser les processus biologiques en temps réel.
- ❖ Utilisation des technologies avancées comme de modèles 3D et de systèmes de micro-fluidique pour simuler des infections plus réalistes.

- ❖ Développement de traitements basés sur les réponses individuelles des patients aux infections.
- ❖ Initier des études cliniques impliquant un grand nombre de participants et des périodes d'observation étendues pour étayer l'usage de l'extrait, les informations cliniques pertinentes, y compris la toxicité, afin de déterminer sa dose thérapeutique spécifique et optimiser son utilisation chez les patients.
- ❖ Application des techniques de la biologie moléculaire.
- ❖ Réalisation des études histopathologiques spécifiques.
- ❖ Réalisation des analyses d'immunohistochimie.

Références bibliographiques

A

- Abdallah, E.M., Alhatlani, B.Y., de Paula Menezes, R., and Martins, C.H.G. (2023). Back to nature: Medicinal plants as promising sources for antibacterial drugs in the post-antibiotic era. *Plants*, 12(17), 3077. <https://doi.org/10.3390/plants12173077>
- Abodunrin, T., Uhuegb, U.C, Olugbuyiro, J. (2015). Phytochemical analysis of leaf-extracts from eight tropical trees: Prospects for environmentally-friendly dye compounds for smart windows. *International Journal of Scientific and Engineering Research*, 6(3), 682-698
- Aboody, M.S.A. (2021). Cytotoxic, antioxidant, and antimicrobial activities of celery (*Apium graveolens* L.). *Bioinformation*, 17(1), 147-156. <https://doi.org/10.6026/97320630017147>
- Adou, L.M.D., Kone, M.W., Ipou, J.I., et N'guessan, E.K. (2017). Ethnobotanique et analyse phytochimique qualitative de *Pteridium aquilinum* (L.) Kühn (Dennstaedtiaceae), une Ptéridophyte utilisée comme plante médicinale en Côte d'Ivoire. *International Journal Of Biological And Chemical Sciences*, 10(4), 1783. <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v10i4.27>
- Aghababaei, F., and Hadidi, M. (2023). Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals*, 16(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/ph16071020>
- Ahmed, B., Alam, T., Varshney, M., and Khan, S.A. (2002). Hepatoprotective activity of two plants belonging to the Apiaceae and the Euphorbiaceae family. *Journal Of Ethnopharmacology*, 79(3), 313-316. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00392-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00392-0)
- Ahmed, S.I., Hayat, M.Q., Tahir, M., Mansoor, Q., Ismail, M., Keck, K., and Bates, R.B. (2016). Pharmacologically active flavonoids from the anticancer, antioxidant and antimicrobial extracts of *Cassia angustifolia* Vahl. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1443-z>
- Ahn, Y.H., Seok, P.R., Oh, S.J., Choi, J.W., and Shin, J. (2019). A Study on the protective effect of antioxidants on damage induced by liver ischemia/reperfusion in a rat model. *Korean Journal Of Clinical Laboratory Science*, 51(3), 370-378. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2019.51.3.370>
- Aiyegoro, O.A., and Okoh, A.I. (2009). Phytochemical screening and polyphenolic antioxidant activity of aqueous crude leaf extract of *Helichrysum pedunculatum*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 10(11), 4990-5001. <https://doi.org/10.3390/ijms10114990>
- Aiyegoro, O.A, Afolayan, A.J, Okoh, A.I. (2009). Synergistic interaction of *Helichrysum pedunculatum* leaf extracts with antibiotics against wound infection associated bacteria. *Biological Research*, 42(3), 327-38. PMID: 19915741
- Ajebli, M., Eddouks, M. (2019). Antihypertensive activity of *Petroselinum crispum* through inhibition of vascular calcium channels in rats. *Journal Of Ethnopharmacology*, 242, 112039. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112039>

- Aksoy, S., Kuloğlu, N., Karabulut, D., et Yakan, B. (2024). Investigation of the effect of myricetin on cisplatin-induced liver hepatotoxicity. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 70(7). <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20240136>
- Al jawfi, Y., Alsayadi, M., Binmansor, A.E.H., Atikbekkar, F. (2014). Chemical composition, phytochemical constituents and antioxidant activities of the seeds extract of *Apium graveolens* L. from Yemen. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 5(1), 1074
- Al-Asmari, A. K., Athar, M. T., &Kadasah, S. G. (2017). Anupdated phytopharmacological review on medicinal plant of Arab region: *Apium graveolens* Linn. *Pharmacognosy Reviews/BioinformaticsTrends/PharmacognosyReview*, 11(21),13. https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_35_16
- Albanese, C.T., Smith, S.D., Watkins, S., Kurkchubasche, A., Simmons, R.L., Rowe, M.I. (1994). Effect of secretory IgA on transepithelial passage of bacteria across the intact ileum *in vitro*. *Journal of the American College of Surgeons*, 179(6), 679-88. PMID: 7952481.
- Alexander, J. W., Boyce, S.T., Babcock, G. F., Gianotti, L., Peck, M. D., Dunn, D. L., Pyles, T., Childress, C.P., and Ash, S.K. (1990). The process of microbial translocation. *Annals Of Surgery*, 212(4),496-512.<https://doi.org/10.1097/00000658-199010000-00012>
- Alexander, J.W., Gianotti, L., Pyles, T., Carey, M.A., and Babcock, G.F. (1991). Distribution and survival of *Escherichia coli* translocating from the intestine after thermal injury. *Annals Of Surgery*, 213(6),558-567.<https://doi.org/10.1097/00000658-199106000-00005>
- Al-Howiriny, T., Alsheikh, A., Alqasoumi, S., Al-Yahya, M., ElTahir, K., and Rafatullah, S. (2010). Gastric antiulcer, antisecretoryand cytoprotective properties ofcelery (*Apium graveolens*) in rats. *Pharmaceutical Biology*, 48(7), 786-793. <https://doi.org/10.3109/13880200903280026>
- Al-Howiriny, T., Al-Sohaibani, M., El-Tahir, K., & Rafatullah, S. (2003). Prevention of experimentally-induced gastric ulcers in rats by an ethanolic extract of « Parsley » *Petroselinum crispum*. *The American Journal Of Chinese Medicine*, 31(05), 699-711. <https://doi.org/10.1142/s0192415x03001405>
- Ali, I.H., Jabir, M.S., Al-Shmgani, H.S.A., Sulaiman, G.M., and Sadoon, A.H. (2018). Pathological and immunological study on infection with *Escherichia coli* In ale BALB/c mice. *Journal Of Physics Conference Series*,1003,012009. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1003/1/012009>
- Al-Kurdy, M.J.J. (2016). Effects of hydroalcoholic extract of celery(*Apium graveolens*) seed on blood and biochemical parameters of adult male rats. *Kufa Journal for Veterinary Medical Sciences*, 7(1), 89-95.
- Al-Mashahedah, A.M.I. and Dhahi, R.M. (2025). Enteric pathogens implicated in acute infectious diarrhea among young children in resource-limited region with rapidly

- growing population: a hospital-based cross-sectional study. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 68(5):379-387. <https://doi.org/10.3345/cep.2024.01333>
- Al-Saaidi, A. (2012). Antioxidant activity of n-butanol extract of celery (*Apium graveolens*) seed in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Research In Pharmaceutical Biotechnology*, 4(2), 24-29. <https://doi.org/10.5897/rpb12.002>
- Al-Snafi, A.E. (2014). The Pharmacology of *Apium graveolens*. - A Review. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 3(1), 671-677
- Altindağ, F. (2021). Hepatoprotective effects of sinapic acid in the streptozotocin-induced diabetic rats. *Kafkas Journal Of Medical Sciences*, 11(3), 410-416. <https://doi.org/10.5505/kjms.2021.19794>
- Alvarez-Ortega, C., Olivares, J., and Martínez, J.L. (2013). RND multidrug efflux pumps: What are they good for? *Frontiers In Microbiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00007>
- Al-Yousofy, F., Gumaih, H., Ibrahim, H., Alasbahy, A. (2017). Parsley! Mechanism as antiurolithiasis remedy. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, 5(3), 55-62. PMID: 29181438; PMCID: PMC5698599
- Amirghofran, Z. (2010). Medicinal plants as immunosuppressive agents in traditional Iranian medicine. *Iranian Journal of Immunology*, 7(2), 65-73. PMID: 20574119
- Ansari, M.A., Shahid, M., Ahmad, S.F., Ahmad, A., Alanazi, A., Malik, A., Jordan, Y.A.B., Attia, S.M., Bakheet, S.A., and Raish, M. (2023). Sinapic acid alleviates 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in rats via Nrf2/HO-1 signalling. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(7), 1351-1359. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.05.021>
- Ansari, P., Reberio, A.D., Ansari, N.J., Kumar, S., Khan, J.T., Chowdhury, S., Abd El-Mordy, F.M., Hannan, J.M.A., Flatt, P.R., Abdel-Wahab, Y.H.A., and Seidel, V. (2025). Therapeutic potential of medicinal plants and their phytoconstituents in diabetes, cancer, infections, cardiovascular diseases, inflammation and gastrointestinal disorders. *Biomedicines*, 13(2), 454. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020454>
- Aqil, F., Khan, M.S.A., Owais, M., and Ahmad, I. (2005). Effect of certain bioactive plant extracts on clinical isolates of β -lactamase producing methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal Of Basic Microbiology*, 45(2), 106-114. <https://doi.org/10.1002/jobm.200410355>
- Arab, H.H., Eid, A.H., Gad, A.M., Yahia, R., Mahmoud, A.M., and Kabel, A.M. (2021). Inhibition of oxidative stress and apoptosis by camel milk mitigates cyclosporine-induced nephrotoxicity: Targeting Nrf2/HO-1 and AKT/eNOS/NO pathways. *Food Science & Nutrition*, 9(6), 3177-3190. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2277>
- Arulappen, A.L., Khan, A.H., Hasan, S.S., Harun, S.N., Chow, T.S., Al-Rawi, M.B.A and Syed, W. (2025). The correlation between antibiotic usage and antibiotic resistance: a 3-year retrospective study. *Frontiers in Cellular and Infectious Microbiology*. 15:1608921. doi: 10.3389/fcimb.2025.1608921

- Ashoush, Y., Ali, A., Abozid, M., and Salama, M. (2017). Comparative study between celery leaves and broccoliflowers for their chemical composition and amino acids as well as phenolic and flavonoid compounds. *Menoufia Journal Of Agricultural Biotechnology*, 2(1), 1-13. <https://doi.org/10.21608/mjab.2017.175909>
- Asif, H.M., Akram, M., Usmanghani, K., Akhtar, N., Shah, P.A., Uzair, M., Ramzan, M., Shah, S.M.A., and Rehman, R. (2011). Monograph of *Apium graveolens* Linn. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(8), 1494-1496
- Astal, Z.E., Ashour, A., and Kerrit, A. (2004). Antimicrobial activity of some medicinal plant extracts. *West African Journal Of Pharmacology And Drug Research*, 19(1). <https://doi.org/10.4314/wajpdr.v19i1.14727>
- Atta, A., and Alkofahi, A. (1998). Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *Journal Of Ethnopharmacology*, 60(2), 117-124. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(97\)00137-2](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(97)00137-2)
- Awe, E.O., and Banjoko, S.O. (2013). Biochemical and haematological assessment of toxic effects of the leaf ethanol extract of *Petroselinum crispum* (Mill) Nym. A.W. Hill (Parsley) in rats. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-75>
- Awolola, G., Koorbanally, N., Chenia, H., Shode, F., and Baijnath, H. (2014). Antibacterial and anti-biofilm activity of flavonoids and triterpenes isolated from the extracts of *Ficus sansibarica* Warb. subsp. *sansibarica* (Moraceae) extracts. *African Journal Of Traditional Complementary And Alternative Medicines*, 11(3), 124. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v11i3.19>

B

- Baananou, S., Bouftira, I., Mahmoud, A., Boukel, K., Marongiu, B., and Boughattas, N.A. (2013). Antiulcerogenic and antibacterial activities of *Apium graveolens* essential oil and extract. *Natural Product Research*, 27, 1075-1083
- Baffy, G. (2009). Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *Journal of Hepatology*, 51(1), 212-223
- Bakar, F.I.A., Bakar, M.F.A., Abdullah, N., Endrini, S., and Fatmawati, S. (2020). Optimization of extraction conditions of phytochemical compounds and anti-gout activity of *Euphorbia hirta* L. (Ara Tanah) using response surface methodology and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) analysis. *Evidence-based Complementary And Alternative Medicine*, 2020(1). <https://doi.org/10.1155/2020/4501261>
- Balzan, S., De Almeida Quadros, C., De Cleve, R., Zilberstein, B., and Cecconello, I. (2007). Bacterial translocation: Overview of mechanisms and clinical impact. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology*, 22(4), 464-471. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04933.x>

- Baron, P., Traber, L.D., Traber, D.L., Nguyen, T., Hollyoak, M., Heggers, J., and Herndon, D.N. (1994). Gut failure and translocation following burn and sepsis. *Journal Of Surgical Research*, 57(1), 197-204. <https://doi.org/10.1006/jsre.1994.1131>
- Baykal, A., Aydin, C., Hascelik, G., Ayhan, A., Korkmaz, A., and Sayek, I. (1999). Experimental study of the effects of splenectomy and partial splenectomy on bacterial translocation. *Journal Of Trauma And Acute Care Surgery*, 46(6), 1096-1099. <https://doi.org/10.1097/00005373-199906000-00024>
- Bennett, J.E., Dolin, R., and Blaser, M.J. (2019). Syndromes of enteric infection. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed.; LaRocque, R.C., Harris, J., Eds.; Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 1330–1339
- Béraud, M. (2001). The technician biological analyzes theoretical and practical guide. TeDc Lavoisier. 988-990.
- Berg, R. (1995). Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends In Microbiology*, 3(4), 149-154. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(00\)88906-4](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(00)88906-4)
- Berg, R.D., Garlington, A.W. (1979). Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infection And Immunity*, 23(2), 403-411. <https://doi.org/10.1128/iai.23.2.403-411.1979>
- Berkes, J. (2003). Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut*, 52(3), 439-451. <https://doi.org/10.1136/gut.52.3.439>
- Bhosle, A., Chandra, N. (2016). Structural analysis of dihydrofolate reductases enables rationalization of antifolate binding affinities and suggests repurposing possibilities. *FEBS Journal*, 283(6), 1139-1167. <https://doi.org/10.1111/febs.13662>
- Bjeldanes, L.F., and Kim, I. (1978). Sedative activity of celery oil constituents. *Journal Of Food Science*, 43(1), 143-144. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1978.tb09755.x>
- Bouyahya, A., Bakri, Y., Et-Touys, A., Talbaoui, A., Khouchlaa, A., Charfi, S., Abrini, J., et Dakka, N. (2017). Résistance aux antibiotiques et mécanismes d'action des huiles essentielles contre les bactéries. *Phytothérapie*. <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1118-z>
- Brankovic, S., Kitic, D., Radenkovic, M., Ivetic, V., Veljkovic, S., and Nesic, M. (2010). Relaxant activity of aqueous and ethanol extracts of parsley (*Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex A.W. Hill, Apiaceae) on isolated ileum of rat. *Medicinski Pregled*, 63(7-8), 475-478. <https://doi.org/10.2298/mpns1008475b>
- Brankovic, S., Kitic, D., Radenkovic, M., Veljkovic, S., Kostic, M., Miladinovic, B., and Pavlovic, D. (2010). Hypotensive and cardio-inhibitory effects of the aqueous and ethanol extracts of celery (*Apium graveolens*, Apiaceae). *Acta Medica Medianae*,

49(1),13-16

- Brehm-Stecher, B. (2013). Advances in single-cell approaches in the study of foodborne pathogens. *Elsevier eBooks* (p. 447-461). <https://doi.org/10.1533/9780857098740.6.447>
- Brown, A.K., Papaemmanouil, A., Bhowruth, V., Bhatt, A., Dover, L.G., and Besra, G.S. (2007). Flavonoid inhibitors as novel antimycobacterial agents targeting Rv0636, a putative dehydratase enzyme involved in Mycobacterium tuberculosis fatty acid synthase II. *Microbiology*, 153(10), 3314-3322. <https://doi.org/10.1099/mic0.2007/009936-0>
- Bruneton, J. (1999). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. *Technique et Documentation*, Paris, 721-741
- Budzyńska, A., Rózalski, M., Karolczak, W., Wieckowska-Szakiel, M., Sadowska, B., and Rózalska, B. (2011). Synthetic 3-arylidene flavanones as inhibitors of the initial stages of biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. *Zeitschrift für Naturforschung: C, A Journal of Biosciences*, 66(3-4), 104-14. PMID: 21630583
- Burd, E.M., Hinrichs, B.H. (2016). Gastrointestinal infections. Dans *Springer eBooks* (p. 707-734). https://doi.org/10.1007/978-3-319-19674-9_50
- Burdejova, L., Tobolkova, B., Polovka, M., and Neugebauerova, J. (2023). Differentiation of medicinal plants according to solvents, processing, origin, and season by means of multivariate analysis of spectroscopic and liquid chromatography data. *Molecules*, 28(10), 4075. <https://doi.org/10.3390/molecules28104075>
- Burgner, D., Jamieson, S.E., and Blackwell, J.M. (2006). Genetic susceptibility to infectious diseases: big is beautiful, but will bigger be even better? *The Lancet Infectious Diseases*, 6, 653–663
- Bush, K. (2004). Antibacterial drug discovery in the 21st century. *Clinical Microbiology And Infection*, 10, 10-17. <https://doi.org/10.1111/j.1465-0691.2004.1005.x>
- Bustos, B., Gómez-Ferrer, F., Balique, J.G., Porcheron, J., Gobernado, M., and Cantón, E. (1997). Laparoscopy and septic dissemination caused by perioperative perforation of the occluded small bowel: an experimental study. *Surgical Laparoscopy Endoscopy*, 7(3), 228-31. PMID: 9194284

C

- Casciaro, B., D., Angelo, I., Zhang, X., Loffredo, M. R., Conte, G., Cappiello, F., Quaglia, F., Di, Y. P., Ungaro, F., and Mangoni, M. L. (2019). Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles for prolonged therapeutic efficacy of esculentin-1a-derived antimicrobial peptides against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection : *in vitro* and *in vivo* Studies. *Biomacromolecules*, 20(5), 1876-1888. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01829>
- Castronovo, L.M., Vassallo, A., Mengoni, A., Miceli, E., Bogani, P., Firenzuoli, F., Fani, R., and Maggini, V. (2021). Medicinal plants and their bacterial microbiota: a review on

- antimicrobial compounds production for plant and human health. *Pathogens*, 10(2), 106. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020106>
- Chan, B.C., Ip, M., Lau, C.B., Lui, S., Jolival, C., Ganem-Elbaz, C., Litaudon, M., Reiner, N.E., Gong, H., See, R.H., Fung, K., and Leung, P. (2011). Synergistic effects of baicalein with ciprofloxacin against NorA over-expressed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and inhibition of MRSA pyruvate kinase. *Journal Of Ethnopharmacology*, 137(1), 767-773. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.06.039>
- Chaudhry, F., Ahmad, M.L., Hayat, Z., Ranjha, M.M.A.N., Chaudhry, K., Elboughdiri, N., Asmari, M., and Uddin, J. (2022). Extraction and evaluation of the antimicrobial activity of polyphenols from banana peels employing different extraction techniques. *Separations*, 9(7), 165. <https://doi.org/10.3390/separations9070165>
- Chaves, D.S.A., Frattani, F.S., Assafim, M., De Almeida, A.P., Zingali, R.B., Costa, S.S. (2011). Phenolic chemical composition of *Petroselinum crispum* extract and its effect on haemostasis. *Natural Product Communications*, 6, 961–964
- Chen, P., Liu, Y., Li, C., Hua, S., Sun, C., and Huang, L. (2023). Antibacterial mechanism of vanillin against *Escherichia coli* O157: H7. *Heliyon*, 9(9), e19280. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19280>
- Chennasamudram, S.P., Kudugunti, S., Boreddy, P.R., Moridani, M.Y., and Vasylyeva, T.L. (2012). Renoprotective effects of (+)-catechin in streptozotocin-induced diabetic rat model. *Nutral Research*, 32, 347–356.
- Chérigo, L., Pereda-Miranda, R., Fragosó-Serrano, M., Jacobo-Herrera, N., Kaatz, G.W., and Gibbons, S. (2008). Inhibitors of bacterial multidrug efflux pumps from the resin glycosides of *ipomoea murucoides*. *Journal Of Natural Products*, 71(6), 1037-1045. <https://doi.org/10.1021/np800148w>
- Chinnam, N., Dadi, P.K., Sabri, S.A., Ahmad, M., Kabir, M.A., and Ahmad, Z. (2010). Dietary bioflavonoids inhibit *Escherichia coli* ATP synthase in a differential manner. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 46(5), 478-486. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.03.009>
- Choi, O., Yahiro, K., Morinaga, N., Miyazaki, M., and Noda, M. (2007). Inhibitory effects of various plant polyphenols on the toxicity of Staphylococcal α -toxin. *Microbial Pathogenesis*, 42(5-6), 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2007.01.007>
- Choi, Y., Noh, D., Cho, S., Suh, H., Kim, K., and Kim, J. (2005). Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT*, 39(7), 756- 761. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2005.05.015>
- Choochote, W., Tuetun, B., Kanjanapothi, D., Rattanachanpichai, E., Chaithong, U., Chaiwong, P., Jitpakdi, A., Tippawangkosol, P., Riyong, D., and Pitasawat, B. (2004). Potential of crude seed extract of celery, *Apium graveolens* L., against the mosquito *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Journal of Vector Ecology*, 29(2), 340-6. PMID: 15707293

- Christophe, A. (2014). Limites et risques de la phytothérapie (Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges, 212p).
- Ciciliato, M.P., De Souza, M.C., Tarran, C.M., De Castilho, A.L.T., Vieira, A.J., and Rozza, A.L. (2022). Anti-inflammatory effect of vanillin protects the stomach against ulcer formation. *Pharmaceutics*, 14(4), 755. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040755>
- Clements, W.D., Parks, R., Erwin, P., Halliday, M.I., Barr, J., and Rowlands, B.J. (1996). Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction. *Gut*, 39(4), 587-593. <https://doi.org/10.1136/gut.39.4.587>
- CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), (2006). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard. 9^{ème} edition. M2-A9, Wayne, Pennsylvanie, Etats-Unis: Clinical and Laboratory Standards Institute. 26(1).
- Costantini, E., Sinjari, B., Falasca, K., Reale, M., Caputi, S., Jagarlapodii, S., and Murmura, G. (2021). Assessment of the vanillin anti-inflammatory and regenerative potentials in inflamed primary human gingival fibroblast. *Mediators Of Inflammation*, 2021, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2021/5562340>
- Courvalin, P., Leclercq, R., and Bingen, E. (2006). AntibioGramme. Edition. Eska.
- Craft, J.D., Setzer, W.N. (2017). The volatile components of parsley, *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 5(1), 27-32
- Cushnie, T., Taylor, P., Nagaoka, Y., Uesato, S., Hara, Y., and Lamb, A. (2008). Investigation of the antibacterial activity of 3-O-octanoyl-(-)-epicatechin. *Journal Of Applied Microbiology*, 105(5), 1461-1469. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.03881.x>
- D**
- Dahmane, T., Kaci, Z., Hadj Mohamed, N., Abed, A., and Mebkhout, F. (2023). Ethnobotanical study of spontaneous medicinal plants Gouraya's National Park (Bejaia- Algeria). *Egyptian Journal of Botany*, 63(3), 1083-1100. <https://doi.org/10.21608/ejbo.2023.202565.2294>
- Darabpour, E., Poshtkoughian Bavi, A., Motamedi, H., and Seyyed Nejad, S.M. (2011). Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria. *EXCLI Journal*, 25(10), 252-263. PMID: 29033706; PMCID: PMC5611620
- Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 264(5157), 375-382. <https://doi.org/10.1126/science.8153624>
- DeAbreu, J.R., Santos, C.D.D., DeAbreu, C.M. P., Corrêa, A.D., and De Oliveira Lima, L.C. (2012). Sugar fractionation and pectin content during the ripening of guava cv. Pedro Sato. *Food Science And Technology*, 32(1), 156-162. <https://doi.org/10.1590/s0101-20612012005000029>
- DeJSosa, A., Byarugaba, D.K., Amábile-Cuevas, C.F., Hsueh, P., Kariuki, S., and Okeke, I.

- N. (2009). Antimicrobial resistance in developing countries. Dans *Springer eBooks*. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-89370-9>
- De Menezes Epifanio, N.M., Cavalcanti, L.R.I., Santos, K.F.D., Duarte, P.S.C., Kachlicki, P., Ożarowski, M., Riger, C.J., and De Almeida Chaves, D.S. (2020). Chemical characterization and in vivo antioxidant activity of parsley (*Petroselinum crispum*) aqueous extract. *Food & Function*, 11(6), 5346-5356. <https://doi.org/10.1039/d0fo00484g>
- Deschamps, D. (1868). Compendium de pharmacie pratique, p. 415
- De Souza Barboza Thiago, J., Andréa, F.F., De Paula Rosa Ignácio Ana, C., and Norma, A. (2016). Cytotoxic, antibacterial and antibiofilm activities of aqueous extracts of leaves and flavonoids occurring in *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. *Journal Of Medicinal Plants Research*, 10(41), 763-770. <https://doi.org/10.5897/jmpr2016.6260>
- Debellemanière, G., Saleh, M. (2015). Antibiotiques en ophtalmologie. In: Surface oculaire. Ed. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T, Eds Elsevier Masson, Issy-les Moulineaux, France: 547-555
- Deitch, E. A. (1987). Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Archives Of Surgery*, 122(2), 185. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1987.01400140067008>
- Deitch, E.A., Bridges, W. M., Wen, J., MA, Ma, L., Berg, R.D., and Specian, R.D. (1990). Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. *The American Journal Of Surgery*, 159(4), 394-401. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)81280-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)81280-2)
- Deitch, E.A., Maejima, K., and Berg, R. (1985). Effect of oral antibiotics and bacterial over growth on the translocation of the gi tract microflora in burned rats. *Journal Of Trauma And Acute Care Surgery*, 25(5), 385-392. <https://doi.org/10.1097/00005373-198505000-00002>
- Dekir, A. (2023). Etude théorique, analyse bio-informatique et activité biologique de nouvelles molécules synthétiques. Thèse de Doctorat, Université d'Annaba.
- Dekir, A., Berredjem, M., Benzaid, C., Djouad, S., Iqbal, N., Laichi, Y., Bachari, K., Bhat, A. R., Bouzina, A., Aissaoui, M., and Bouchareb, F. (2022). Novel N-acylsulfonamides: Synthesis, *in silico* prediction, molecular docking dynamic simulation, antimicrobial and anti-inflammatory activities. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 41(19), 9232-9244. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2148751>
- Delves, P. J., Roitt, I. M. (2000). The immune system. *New England Journal Of Medicine*, 343(2), 108-117. <https://doi.org/10.1056/nejm200007133430207>
- Derouich, M., Bouhlali, E.D.T., Bammou, M., Hmidani, A., Sellam, K., and Alem, C. (2020a). Bioactive compounds and antioxidant, antiperoxidative, and antihemolytic properties investigation of three Apiaceae species grown in the Southeast of Morocco. *Scientifica*, 2020, 3971041
- Derouich, M., Bouhlali, E.D.T., Hmidani, A., Bammouc, M., Bourkhis, B., Sellam, K *et al.* (2020b). Assessment of total polyphenols, flavonoids and anti-inflammatory potential

- of three Apiaceae species grown in the Southeast of Morocco. *Scientific African*, 9:e00507
- Deschepper, R. (2017). Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chémotype en aromathérapie. *Sciences pharmaceutiques*. ffdumas-01515314thesis
- Dewapriya, P., Khalil, Z.G., Prasad, P., Salim, A.A., Cruz-Morales, P., Marcellin, E., and Capon, R.J. (2018). Talaropeptides A-D: Structure and biosynthesis of extensive lymethylated linear peptides from an Australian marine tunicate-derived *Talaromyces* sp. *Frontiers In Chemistry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00394>
- Dhanani, T., Shah, S., Gajbhiye, N., and Kumar, S. (2013). Effect of extraction methods on yield, phytochemical constituents and antioxidant activity of *Withania somnifera*. *Arabian Journal Of Chemistry*, 10, S1193-S1199. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.02.015>
- Dickson, R.A., Houghton, P.J., Hylands, P.J., and Gibbons, S. (2006). Antimicrobial, resistance-modifying effects, antioxidant and free radical scavenging activities of *Mezoneuron benthamianum* Baill., *Securinegavirosa* Roxb. & Wld. and *Microglossa pyrifolia* Lam. *Phytotherapy Research*, 20(1), 41-45. <https://doi.org/10.1002/ptr.1799>
- Diebel, L.N., Liberati, D.M., Dulchavsky, S.A., Diglio, C.A., and Brown, W.J. (1999). Synergistic effect of hyperoxia and immunoglobulin a on mucosal barrier defense. *Journal Of Trauma And Acute Care Surgery*, 46(3), 374-379. <https://doi.org/10.1097/00005373-199903000-00004>
- Ding, L., Li, J. (2003). Gut in diseases: Physiological elements and their clinical significance. *World Journal Of Gastroenterology*, 9(11), 2385. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i11.2385>
- Diniz, L.R.L., Elshabrawy, H.A., De Santana Souza, M.T., Duarte, A.B.S., Datta, S., and De Sousa, D. P. (2021). Catechins: Therapeutic perspectives in covid-19-associated acute kidney injury. *Molecules*, 26(19), 5951. <https://doi.org/10.3390/molecules26195951>
- Di Vito, M., Gentile, M., Mattarelli, P., Barbanti, L., Micheli, L., Mazzuca, C., ... and Bugli, F. (2020). Phytocomplex influences antimicrobial and health properties of concentrated glycerine macerates. *Antibiotics*, 9(12), 858
- Dyer, R.G. (1994). Traditional treatment of obesity: does it work? *Baillière S Clinical Endocrinology And Metabolism*, 8(3), 661-688. [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(05\)80290-3](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(05)80290-3)
- Dziki, D., Hassoon, W. H., Biernacka, B., and Gawlik-Dziki, U. (2022). Dried and powdered leaves of parsley as a functional additive to wheat bread. *Applied Sciences*, 12(15), 7930. <https://doi.org/10.3390/app12157930>

E

- Eaves-Pyles, T., Alexander, J.W. (1996). Granulocyte colony-stimulating factor enhances

- killing of translocated bacteria but does not affect barrier function in a burn mouse model. *Journal Of Trauma And Acute Care Surgery*, 41(6), 1013-1017. <https://doi.org/10.1097/00005373-199612000-00012>
- Ebrahimi, P., Bayram, I., Lante, A., and Decker, E.A. (2024). Acid-hydrolyzed phenolic extract of parsley (*Petroselinum crispum* L.) leaves inhibits lipid oxidation in soybean oil-in-water emulsions. *Food Research International*, 187, 114452. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114452>
- Edziri, H., Ammar, S., Souad, L., Mahjoub, M., Mastouri, M., Aouni, M., Mighri, Z., and Verschaeye, L. (2011). *In vitro* evaluation of antimicrobial and antioxidant activities of some Tunisian vegetables. *South African Journal Of Botany*, 78, 252-256. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2011.09.012>
- Eleftheriadis, E., Kotzampassi, K., Papanotas, K., Heliadis, N., and Sarris, K. (1996). Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World Journal Of Surgery*, 20(1), 11-16. <https://doi.org/10.1007/s002689900002>
- El-Mageed, N. A. (2011). Hepatoprotective effect of feeding celery leaves mixed with chicory leaves and barley grains to hypercholesterolemic rats. *Pharmacognosy Magazine*, 7(26), 151. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.80675>
- Elmasri, W.A., Zhu, R., Peng, W., Al-Hariri, M., Kobeissy, F., Tran, P., Hamood, A.N., Hegazy, M.F., Paré, P.W., and Mechref, Y. (2017). Multitargeted flavonoid inhibition of the pathogenic bacterium *Staphylococcus aureus*: A proteomic characterization. *Journal Of Proteome Research*, 16(7), 2579-2586. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00137>
- ElNaker, N.A., Daou, M., Ochsenkühn, M.A., Amin, S.A., Yousef, A.F., and Yousef, L.F. (2021). A metabolomics approach to evaluate the effect of lyophilization versus oven drying on the chemical composition of plant extracts. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02158-6>
- El-Zaeddi, H., Calín-Sánchez, Á., Martínez-Tomé, J., Noguera-Artiaga, L., Burló, F., and Carbonell-Barrachina, Á.A. (2016). Irrigation dose and plant density affect the essential oil content and sensory quality of parsley (*Petroselinum sativum*). *Scientia Horticulturae*, 206, 1–6
- Emad, A.M., Rasheed, D.M., El-Kased, R. F., and El-Kersh, D.M. (2022). Antioxidant, antimicrobial activities and characterization of polyphenol-enriched extract of Egyptian celery (*Apium graveolens* L., Apiaceae) aerial parts via UPLC/ESI/TOF-MS. *Molecules*, 27(3), 698. <https://doi.org/10.3390/molecules27030698>
- Engels, C., Gräter, D., Esquivel, P., Jiménez, V. M., Gänzle, M. G., and Schieber, A. (2011). Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea* L.) peels by ultra high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Food Research International*, 46(2), 557-562. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.04.003>

Erkan, N. (2012). Antioxidant activity and phenolic compounds of fractions from *Portulaca oleracea* L. *Food Chemistry*, 133(3), 775-781. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.01.091>

Eumkeb, G., Sakdarat, S., and Siriwong, S. (2010). Reversing β -lactam antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* with galangin from *Alpinia officinarum* hance and synergism with ceftazidime. *Phytomedicine*, 18(1), 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.003>

F

Fang, H., Feng, X., Xu, T., Zhong, R., Lu, D., Zhang, H., Shen, W., Zhao, Y., Chen, L., and Wang, J. (2022). Gut-Spleen Axis: Microbiota via vascular and immune pathways improve busulfan-induced spleen disruption. *mSphere*, 8(1). <https://doi.org/10.1128/msphere.00581-22>

Farzaei, M.H., Abbasabadi, Z., Ardekani, M R.S., Rahimi, R., and Farzaei, F. (2013). Parsley : are view of ethnopharmacology, phytochemistry and biological activities. *Deleted Journal*, 33(6), 815-826. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(14\)60018-2](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(14)60018-2)

Fathima, A., Rao, J. R. (2016). Selective toxicity of Catechin-a natural flavonoid towards bacteria. *Applied Microbiology And Biotechnology*, 100(14), 6395-6402. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7492-x>

Fazal, N., Shamim, M., Khan, S.S., Gamelli, R.L., and Sayeed, M.M. (2000). Neutrophil depletion in rats reduces burn-injury induced intestinal bacterial translocation. *Critical Care Medicine*, 28(5), 1550-1555. <https://doi.org/10.1097/00003246-200005000-00048>

Fazal, S.S., Singla, R.K. (2012). Review on the Pharmacognostical & Pharmacological characterization of *Apium graveolens* Linn. *Indo Global Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 02(01), 36-42. <https://doi.org/10.35652/igjps.2012.03>

Feghoul, L. (2017). Mécanismes d'action et derésistance des Adénovirus C au Brincidofovir. Thèse de doctorat de Virologie, Thèse de doctorat de l'Université Sorbonne Paris Cité Préparée à l'Université Paris Diderot Ecole doctorale BIO SPC Infectiologie Microbiologie Inserm U941, Génétique et Pathogénèse des Maladies Virales, Institut Universitaire d'Hématologie, Hôpital Saint-Louis, Paris

Fejes, S., Blázovics, A., Lemberkovics, E., Petri, G., Sz"oke, E., and Kéry, A. (2000). Free radical scavenging and membrane protective effects of methanol extracts from *Anthriscus cerefolium* L. (Hoffm.) and *Petroselinum crispum* (Mill.) nym. ex A.W. Hill. *Phytotherapy Research*, 14(5), 362-5. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200008\)14:5<362::aid-ptr554>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200008)14:5<362::aid-ptr554>3.0.co;2-g)

Fotso, G.W., Kamdem, L.M., Dube, M., Fobofou, S.A., Ebene, A.N., Arnold, N., and Ngadju, B.T. (2019). Antimicrobial secondary metabolites from the stem barks and leaves of *Monotes kerstingii* Gilg (Dipterocarpaceae). *Fitoterapia*, 137, 104239. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104239>

- Frère, J. (1995). Beta-lactamases and bacterial resistance to antibiotics. *Molecular Microbiology*, 16(3), 385-395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1995.tb02404.x>
- Friesner, R.A., Banks, J.L., Murphy, R.B., Halgren, T.A., Klicic, J.J., Mainz, D.T., Repasky, M.P., Knoll, E.H., Shelley, M., Perry, J.K., Shaw, D.E., Francis, P., and Shenkin, P.S. (2004). Glide: A new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 47(7), 1739-1749. <https://doi.org/10.1021/jm0306430>
- Friesner, R.A., Murphy, R.B., Repasky, M.P., Frye, L.L., Greenwood, J.R., Halgren, T.A., Sanschagrin, P.C., and Mainz, D.T. (2006). Extra precision glide: Docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 49(21), 6177-6196. <https://doi.org/10.1021/jm051256o>
- Fujita, M., Shiota, S., Kuroda, T., Hatano, T., Yoshida, T., Mizushima, T., and Tsuchiya, T. (2005). Remarkable synergies between baicalein and tetracycline, and baicalein and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiology And Immunology*, 49(4), 391-396. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2005.tb03732.x>
- Fukushima, R. (1994). The primary site of bacterial translocation. *Archives Of Surgery*, 129(1), 53. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420250065008>

G

- Gadi, D., Bnouham, M., Aziz, M., Ziyat, A., Legssyer, A., Bruel, A., Berrabah, M., Legrand, C., Fauvel-Lafeve, F., and Mekhfi, H. (2012). Flavonoids purified from parsley inhibit human blood platelet aggregation and adhesion to collagen under flow. *Journal Of Complementary And Integrative Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.1515/1553-3840.1579>
- Gadi, D., Bnouham, M., Aziz, M., Ziyat, A., Legssyer, A., Legrand, C., Lafeve, F.F., and Mekhfi, H. (2009). Parsley extract inhibits *in vitro* and *ex vivo* platelet aggregation and prolongs bleeding time in rats. *Journal Of Ethnopharmacology*, 125(1), 170-174. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.05.014>
- Gagnon, A. C., Groleau, P., Korsia-Meffre, S., Richez, F., and Senart, S. (2010). Le guide des plantes qui soignent. Issy-les-Moulineaux: Vidal, 465 p.
- Ganesan, K., Xu, B. (2017). Polyphenol-rich dry common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and their health benefits. *International Journal Of Molecular Sciences*, 18(11), 2331. <https://doi.org/10.3390/ijms18112331>
- Ganesan, K., Jayachandran, M., and Xu, B. (2017). A critical review on hepatoprotective effects of bioactive food components. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, 58(7), 1165-1229. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1244154>
- Gangoué-Piéboji, J., Baurin, S., Frère, J., Ngassam, P., Ngameni, B., Azebaze, A., Pegnyemb, D.E., Watchueng, J., Goffin, C., and Galleni, M. (2007). Screening of some medicinal

- plants from Cameroon for β -Lactamase inhibitory activity. *Phytotherapy Research*, 21(3), 284-287. <https://doi.org/10.1002/ptr.2001>
- Garbiec, E., Rosiak, N., Tykarska, E., Zalewski, P., and Cielecka-Piontek, J. (2023). Sinapic acid co-amorphous systems with amino acids for improved solubility and antioxidant activity. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(6), 5533. <https://doi.org/10.3390/ijms24065533>
- Garnaud, C., Cornet, M. (2020). Membrane et paroi fongiques: des rôles clés dans la résistance aux antifongiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(519), 50-58. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(20\)30062-9](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(20)30062-9)
- Gautreaux, M.D., Deitch, E.A., and Berg, R.D. (1994). T lymphocytes in host defense against bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Infection And Immunity*, 62(7), 2874-2884. <https://doi.org/10.1128/iai.62.7.2874-2884.1994>
- Geng, Y., Sun, Q., Li, W., Lu, Z., Xu, H., Shi, J., and Xu, Z. (2016). The common dietary flavonoid myricetin attenuates liver fibrosis in carbon tetrachloride treated mice. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(4). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600392>
- Gennari, R. (1996). Effects of hyperoxia on bacterial translocation and mortality during gut-derived sepsis. *Archives Of Surgery*, 131(1), 57. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1996.01430130059010>
- Georgiana, P.A., Vizireanu, C. (2013). Effect of the preservation processes on the storage stability of juice made from carrot, celery and beetroot. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 19(1), 99-104.
- Gharib Naseri, M.K., Pilehvaran, A.A, and Shamansouri, N. (2007). Investigating the spasmolytic activity of celery (*Apium graveolens*) leaf hydroalcoholic extract on rat's ileum. *Feyz Medical Sciences Journal*. 11 (3), 1-7. <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-43-en.html>
- Ghoname, E.S.A., Hassan, D. M.A., and Hammad, E.M. (2023). Antimicrobial activity of dill seeds and celery seeds on beef burger. *European Journal Of Nutrition & Food Safety*, 15(9), 106-117. <https://doi.org/10.9734/ejnfs/2023/v15i91339>
- Gibbons, M.C., Crits-Christoph, P., De la Cruz, C., Barber, J., Siqueland, L., and Gladis, M. (2003). Pretreatment expectations, interpersonal functioning, and symptoms in the prediction of the therapeutic alliance across supportive-expressive psychotherapy and cognitivetherapy. *Psychotherapy Research*, 13(1), 59-76. <https://doi.org/10.1093/ptr/kpg007>
- Girish, K., Kemparaju, K. (2007). The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: A biological overview. *Life Sciences*, 80(21), 1921-1943. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.02.037>
- Gnintoungbe, G.S., Medehouenou, T.C.M., Adoukpe, F., Akpovi, C., and Loko, F. (2023). Phytochemical screening, antioxidant activity and safety of *Petroselinum crispum*

- (Mill.) AW Hill Apiaceae leaves grown in Benin. *Open Journal Of Applied Sciences*, 13(01), 36-50. <https://doi.org/10.4236/ojapps.2023.131004>
- Go, L.L. (1995). The effect of endotoxin on intestinal mucosal permeability to bacteria *in vitro*. *Archives Of Surgery*, 130(1), 53. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1995.01430010055011>
- Golus, J., Sawicki, R., Widelski, J., and Ginalska, G. (2016). The agar microdilution method- a new method for antimicrobial susceptibility testing for essential oils and plant extracts. *Journal Of Applied Microbiology*, 121(5), 1291-1299. <https://doi.org/10.1111/jam.13253>
- Gong, Y., Egal, S., Hounsa, A., et al. (2003). Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. *International Journal of Epidemiology*, 32(4), 556-562
- Gong, Y., Hounsa, A., Egal, S., et al. (2004). Postweaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: A longitudinal study in Benin, West Africa. *Environmental Health Perspectives*, 112(13), 1334-1338
- Górniak, I., Bartoszewski, R., and Króliczewski, J. (2018). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry Reviews*, 18(1), 241-272. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z>
- Gotfried, J., Revue générale des gastro-entérites. MD, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Examen médical sept. 2021
- Gregory, P. (1997). The ISI journal analysis report 'advanced materials'. *AdvancedMaterials*, 9(7), 533-534. <https://doi.org/10.1002/adma.19970090703>
- Gruda, N. (2005). Impact of environmental factors on product quality of greenhouse vegetables for freshconsumption. *Critical ReviewsIn Plant Sciences*, 24(3), 227-247. <https://doi.org/10.1080/07352680591008628>
- Guimarães, A.C., Meireles, L.M., Lemos, M.F., Guimarães, M.C.C., Endringer, D.C., Fronza, M., and Scherer, R. (2019). Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. *Molecules*, 24(13),2471. <https://doi.org/10.3390/molecules24132471>
- Guindo, I., Dicko, A.A., Konaté, I., et al. (2022). Facteurs de pathogénicité et résistance aux antibiotiques dessouches d'*Escherichia coli* isolées chez les enfants diarrhéiques de 0 à 59 mois en milieu communautaire à Bamako [Pathogenicity factors and antibiotic resistance of *Escherichia coli* strains isolated from diarrheal children aged 0 to 59 months in community settings in Bamako]. *Health Sciences and Disease*, 23(5), 49-56. <https://www.hsd-fmsb.org/index.php/hsd/article/view/3615>
- Guo, Z., Zhang, J., Li, M., Xing, Z., Li, X., Qing, J., Zhang, Y., Zhu, L., Qi, M., and Zou, X. (2024). Mechanismof action of quercetin in regulating cellular autophagy in multiple organs of Goto-Kakizaki rats through the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Frontiers In Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1442071>

- Gupta, J., Gupta, R., and Mathur, K. (2019). Pharmacognostical, pharmacological and traditional perspectives of *Apium graveolens*: an ethnomedicinal plant. *International Journal Of Life Science And Pharma Research*. <https://doi.org/10.22376/ijpbs/lpr.2019.9.3.p38-47>
- Gupta, R., Gupta, M.K., Bhandari, A., Gupta, J., and Pathan, I.K. (2014). Preparation and standardization of polyherbomineral formulation. *International Journal of Drug Development and Research*, 6(2), 211-219.
- Gutiérrez-Venegas, G., Gómez-Mora, J.A., Meraz-Rodríguez, M.A., Flores-Sánchez, M.A., and Ortiz-Miranda, L.F. (2019). Effect of flavonoids on antimicrobial activity of microorganisms present in dental plaque. *Heliyon*, 5(12), e03013. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03013>

H

- Haddouchi, F., Chaouche, T.M., and Halla, N. (2016). Screening phytochimique, activités antioxydantes et pouvoir hémolytique de quatre plantes sahariennes d'Algérie. *Phytothérapie*. <https://doi.org/10.1007/s10298-016-1086-8>
- Hamza, A.A., Amin, A. (2007). *Apium graveolens* modulates sodium valproate-induced reproductive toxicity in rats. *Journal Of Experimental Zoology Part A Ecological Genetics And Physiology*, 307A(4), 199-206. <https://doi.org/10.1002/jez.357>
- Hanci, H., Igan, H. (2023). Antimicrobial synergistic effects of apigenin, (-)-epigallocatechin-3-gallate, myricetin and luteolin in combination with some antibiotics. *Annals Of Agricultural And Environmental Medicine*, 30(1), 61-64. <https://doi.org/10.26444/aaem/161220>
- Hardani, A., Afzalzadeh, M.R, Amirzargar, A., Mansouri, E., and Meamar, Z. (2015). Effects of aqueous extract of celery (*Apium graveolens* L.) leaves on spermatogenesis in healthy male rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(2), 113-9. PMID: 25949952; PMCID: PMC4418060
- Hassuna, N.A., Rabie, E.M., Mahd, W.K.M., Refaie, M.M.M., Yousef, R.K.M., and Abdelraheem, W.M. (2023). Antibacterial effect of vitamin C against uropathogenic *E. coli* *in vitro* and *in vivo*. *BMC Microbiology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02856-3>
- He, Z., Li, X., Yang, H., Wu, P., Wang, S., Cao, D., Guo, X., Xu, Z., Gao, J., Zhang, W., and Luo, X. (2021). Effects of oral vitaminsupplementationonliverhealthand associated parametersinpatientswithnon-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Frontiers In Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.745609>
- Heber, D. (2007). PDR for Herbal Medicines, 4th edition. Thomson Health care Inc. 1026p
- Hertel, W., Peschel, G., Ozegowski, J., and Müller, P. (2006). Inhibitory effects of triterpenes and flavonoids on the enzymatic activity of hyaluronic acid-splitting enzymes. *Archiv Der Pharmazie*, 339(6), 313-318. <https://doi.org/10.1002/ardp.200500216>

- Hill, A.V. (2006). Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annual Review of Genetics*, 40, 469–486
- Hirschberg, A. L. (1998). Hormonal regulation of appetite and food intake. *Annals Of Medicine*, 30(1), 7-20. <https://doi.org/10.3109/07853899808999380>
- Holler, J.G., Christensen, S.B., Slotved, H., Rasmussen, H.B., Guzman, A., Olsen, C., Petersen, B., and Molgaard, P. (2012). Novel inhibitory activity of the *Staphylococcus aureus* NorA efflux pump by a kaempferol rhamnoside isolated from *Persea lingue* Nees. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(5), 1138-1144. <https://doi.org/10.1093/jac/dks005>
- Horiyama, T., Yamaguchi, A., and Nishino, K. (2010). TolC dependency of multidrug efflux systems in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(7), 1372-1376. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq160>
- Hossain, C. M., Ryan, L. K., Gera, M., Choudhuri, S., Lyle, N., Ali, K. A., and Diamond, G. (2022). Antifungals and drug resistance. *Encyclopedia*, 2(4), 1722-1737. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2040118>
- Hossain, M.A., Al-Raqmi, K.A.S., Al-Mijizy, Z.H., Weli, A.M., and Al-Riyami, Q. (2013). Study of total phenol, flavonoids contents and phytochemical screening of various leaves crude extracts of locally grown *Thymus vulgaris*. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, 3(9), 705-710. [https://doi.org/10.1016/s2221-1691\(13\)60142-2](https://doi.org/10.1016/s2221-1691(13)60142-2)
- Hossain, T.J. (2024). Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: A review of protocols, advantages, and limitations. *European Journal Of Microbiology And Immunology*, 14(2), 97-115. <https://doi.org/10.1556/1886.2024.00035>
- Howaida, A.F., Skaug, N., and Francis George, W. (2002). *In vitro* antimicrobial effects of crude Miswak extracts on oral pathogens. *Saudi Journal of Dentistry*, 14: 26-32.
- Hozayen, W. G., El-Desouky, M. A., Soliman, H. A., Ahmed, R. R., and Khaliefa, A. K. (2016). Antiosteoporotic effect of *Petroselinum crispum*, *Ocimum basilicum* and *Cichorium intybus* L. in glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. *BMC ComplementaryAndAlternativeMedicine*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1140-y>
- Huette, P., Dupont, H. (2018). Indication des traitements antifongiques (hors hématologie). Que montrent les données? Réanimation polyvalente, CHU Amiens-Picardie, 80054 Amiens Cedex, FranceSFAR
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M.C.B., and Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>

I

Imran, M., Saeed, F., Hussain, G., Imran, A., Mehmood, Z., Gondal, T.A., El-Ghorab, A.,

Ahmad, I., Pezzani, R., Arshad, M.U., Bacha, U., Shariarti, M.A., Rauf, A., Muhammad, N., Shah, Z.A., Zengin, G., and Islam, S. (2021). Myricetin: A comprehensive review on its biological potentials. *Food Science & Nutrition*, 9(10), 5854-5868. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2513>

Institut National de Santé Public du Québec. Comité sur les infections nosocomiales du Québec (CINQ) No de publication: 2440. Notions de base en prévention et contrôle des infections: chaîne de transmission de l'infection. Septembre 2018

Institut Pasteur (2020). Résistance aux antibiotiques. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques> consulté le 06.02.2023 à 21h34min

Ismail, A.M., Mohamed, E.A., Marghany, M.R., Abdel-Motaal, F.F., Abdel-Farid, I.B., and El-Sayed, M.A.(2014). Preliminary phytochemical screening, plant growth inhibition and antimicrobial activity studies of *Faidherbia albida* legume extracts. *Journal Of The Saudi Society Of Agricultural Sciences*, 15(2), 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2014.06.002>

Ivanov, M., Novović, K., Malešević, M., Dinić, M., Stojković, D., Jovčić, B., and Soković, M. (2022). Polyphenols as Inhibitors of antibiotic resistant bacteria—mechanisms underlying rutin interference with bacterial virulence. *Pharmaceuticals*, 15(3), 385. <https://doi.org/10.3390/ph15030385>

J

Jaafreh, M., Khleifat, K.M., Qaralleh, H., and Al-limoun, M.O. (2019). Antibacterial and antioxidant activities of *Centeurea damascena* methanolic extract. arXiv preprint arXiv:1911.02243.

Jabbar, A.A.J., Alamri, Z.Z., Abdulla, M.A., AlRashdi, A.S., Najmaldin, S.K., and Zainel, M.A. (2023). Sinapic acid attenuate liver injury by modulating antioxidant activity and inflammatory cytokines in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Biomedicines*, 11(5), 1447. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051447>

Jacques, K.K.J., Nadia, B.A., Roger, K.K., Seraphin, D.Y., Martin, S.Y., and Annick, T. (2021). Acute and subacute toxic aqueous extract of the leaves of *Petroselinum crispum* Mill. in male and female Wistar rats. *European Scientific Journal*, 17(40).<https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n40p17>

Jakovljevic, V., Raskovic, A., Popovic, M., and Sabo, J. (2002). The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *European Journal Of Drug Metabolism And Pharmacokinetics*, 27(3), 153-156. <https://doi.org/10.1007/bf03190450>

Jang, S., Kim, S., So, B. R., Kim, Y., Kim, C., Lee, J.J., and Jung, S.K. (2023). Sinapic acid alleviates inflammatory bowel disease (IBD) through localization of tight junction proteins by direct binding to TAK1 and improves intestinal microbiota. *Frontiers In Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1217111>

- Jeong, K., Lee, J., Kang, D., Lee, J., Shin, S.Y., and Kim, Y. (2009). Screening of flavonoids as candidate antibiotics against *Enterococcus faecalis*. *Journal Of Natural Products*, 72(4), 719-724. <https://doi.org/10.1021/np800698d>
- Jimenez-Valera, M., Ruiz-Bravo, A., and Ramos-Cormenzana, A. (1987). Inhibition of β -lactamases from *Yersinia enterocolitica* by plant extracts. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 19(1), 31-37. <https://doi.org/10.1093/jac/19.1.31>
- Johnson, C., Kudsk, K. (1999). Nutrition and intestinal mucosal immunity. *Clinical Nutrition*, 18(6), 337-344. [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(99\)80012-0](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(99)80012-0)
- Johnson, M., Dahiya, J., Olkowski, A., and Classen, H. (2008). The effect of dietary sinapic acid (4-hydroxy-3, 5-dimethoxy-cinnamic acid) on gastrointestinal tract microbial fermentation, nutrient utilization, and egg quality in laying hens. *Poultry Science*, 87(5), 958-963. <https://doi.org/10.3382/ps.2007-00349>
- Johnson, S., Lavergne, V., Skinner, A.M., Gonzales-Luna, A.J., Garey, K.W., Kelly, C.P., and Wilcox, M.H. (2021). Clinical practice guideline by the infectious diseases society of America (IDSA) and society for healthcare epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 73(5), e1029-e1044. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
- Johny, A.K., Hoagland, T., and Venkitanarayanan, K. (2010). Effect of subinhibitory concentrations of plant-derived molecules in increasing the sensitivity of multidrug-resistant *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium* DT104 to Antibiotics. *Foodborne Pathogens And Disease*, 7(10), 1165-1170. <https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0527>
- Jones, W.G., Minel, J.P., Barber, A.E., Rayburn, J.L., Fahey, T.J., Shires, G.T., and Shires, G.T. (1990). Bacterial translocation and intestinal atrophy after thermal injury and burn wound sepsis. *Annals Of Surgery*, 211(4), 399-405. <https://doi.org/10.1097/00000658-199004000-00004>
- Joshi, A., Bhoje, M., and Sattarkar, A. (2013). Phytochemical investigation of the roots of *Grewia microcos* Linn. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(7), 80-87
- Jubair, N., Rajagopal, M., Chinnappan, S., Abdullah, N. B., and Fatima, A. (2021). Review on the antibacterial mechanism of plant-derived compounds against multidrug-resistant bacteria (MDR). *Evidence-based Complementary And Alternative Medicine*, 2021, 1-30. <https://doi.org/10.1155/2021/3663315>
- Jung, N.W.S. (2011). In vitro antioxidant activity, total phenolics and flavonoids from celery (*Apium graveolens*) leaves. *Journal Of Medicinal Plants Research*, 5(32). <https://doi.org/10.5897/jmpr11.1129>
- Justesen, U., Knuthsen, P. (2001). Composition of flavonoids in fresh herbs and calculation of flavonoid intake by use of herbs in traditional Danish dishes. *Food Chemistry*, 73, 245-250

K

- Kafa, I., Uysal, M., Bakirci, S., and Kurt, M. (2010). Sepsis induces apoptotic cell death in different regions of the brain in a rat model of sepsis. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70(3), 246-260. <https://doi.org/10.55782/ane-2010-1796>
- Kagnoff, M.F., Eckmann, L. (1997). Epithelial cells as sensors for microbial infection. *Journal Of Clinical Investigation*, 100(1),6-10. <https://doi.org/10.1172/jci119522>
- Kahaliw, W., Aseffa, A., Abebe, M., Teferi, M., and Engidawork, E. (2017). Evaluation of the antimycobacterial activity of crude extracts and solvent fractions of selected Ethiopian medicinal plants. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1563-0>
- Katayama, M., Xu, D., Specian, R.D., and Deitch, E.A. (1997). Role of bacterial adherence and the mucus barrier on bacterial translocation. *Annals Of Surgery*, 225(3), 317-326. <https://doi.org/10.1097/00000658-199703000-00012>
- Kennedy, D.O., Wightman, E.L. (2011). Herbal extracts and phytochemicals: Plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. *Advances In Nutrition*, 2(1), 32-50. <https://doi.org/10.3945/an.110.000117>
- Khairullah, A.R., Solikhah, T.I., Ansori, A.N.M., Hanisia, R.H., Puspitarani, G.A., Fadholly, A., and Ramandinianto, S.C. (2021). Medicinal importance of *Kaempferia galanga* L. (Zingiberaceae): A comprehensive review. *Journal Of Herbmед Pharmacology*, 10(3), 281-288. <https://doi.org/10.34172/jhp.2021.32>
- Khotimah, H., Diyanoro, Indriati, D.W., and Sundari, A.S. (2020). Screening *in vitro* antimicrobial activity of celery (*Apium graveolens*) against *Staphylococcus sp.* *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*. 2020; 16, 72-77
- Kim, J.M., Heo, H.J. (2022). The roles of catechins in regulation of systemic inflammation. *Food Science And Biotechnology*, 31(8), 957-970. <https://doi.org/10.1007/s10068-022-01069-0>
- Kim, M., Lee, H., Bae, H., Yang, S., Lee, H.J., and Kim, M. (2021). Metabolite analysis and anti-obesity effects of celery seed in 3T3-L1 adipocytes. *Food Science And Biotechnology*, 30(2), 277-286. <https://doi.org/10.1007/s10068-020-00866-9>
- Kirmusaoğlu, S. (2019). Antimicrobials, antibiotic resistance, antibiofilm strategies and activity methods. *Intech Open eBooks*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78751>
- Klančnik, A., Možina, S.S., and Zhang, Q. (2012). Anti-campylobacter activities and resistance mechanisms of natural phenolic compounds in *Campylobacter*. *PLoS ONE*, 7(12), e51800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051800>
- Knez, E., Kadac-Czapska, K., Dmochowska-Ślęzak, K., and Grembecka, M. (2022). Root vegetables composition, health effects, and contaminants. *International Journal of*

- Environmental Research and Public Health*, 19, 15531. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315531>
- Köken, T., Koca, B., Özkurt, M., Erkasap, N., Kuş, G., and Karalar, M. (2016). *Apium graveolens* extract inhibits cell proliferation and expression of vascular endothelial growth factor and induces apoptosis in the human prostatic carcinoma cell line LNCaP. *Journal Of Medicinal Food*, 19(12), 1166-1171. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.0061>
- Kolarovic, J., Popovic, M., Mikov, M., Mitic, R., and Gvozdenovic, L. (2009). Protective effects of celery juice in treatments with doxorubicin. *Molecules*, 14(4), 1627-1638. <https://doi.org/10.3390/molecules14041627>
- Kon, K., Rai, M. Antibiotic resistance. (2016). Dans *Elsevier eBooks*. <https://doi.org/10.1016/c2015-0-00104-6>
- Kondo, K., Takaishi, Y., Shibata, H., and Higuti, T. (2005). ILSMRs (intensifier of β -lactam-susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) from Tara [*Caesalpinia spinosa* (Molina) Kuntze]. *Phytomedicine*, 13(3), 209-212. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.08.001>
- Kooti, W., Daraei, N. (2017). A Review of the antioxidant activity of celery (*Apium graveolens* L). *Journal Of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(4), 1029-1034. <https://doi.org/10.1177/2156587217717415>
- Kooti, W., Ali-Akbari, S., Asadi-Samani, M., Ghadery, H., and Ashtary-Larky, D. (2015). A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Advanced Herbal Medicine*.1(1),48-59
- Kooti, W., Ghasemiboroon, M., Asadi-Samani, M., Ahangarpour, A., Abadi, M.N.A., Afrisham, R., and Dashti, N. (2014a). The effects of hydro-alcoholic extract of celery on lipid profile of rats fed a high fat diet. *Advances in Environmental Biology*, 8(9), 325- 330
- Kooti, W., Mansouri, E., Ghasemiboroon, M., Harizi, M., and Amirzargar, A. (2014b). Protective effects of celery (*Apium graveolens*) on testis and cauda epididymal spermatozoa in rat. *Iranian Journal of Reproduction Medicine*. 12(5), 365-6. PMID: 25031583; PMCID: PMC4094664
- Kopcewicz, J., Szmidt-Jaworska, A., and Fizjologia, R. (2021). Wydawnictwo Naukowe PWN:Warszawa, Poland; ISBN 978-83-01-21278-0
- Kovačević, N. (2004). Osnovi farmakognozije, 3rd edition. Beograd: Srpska školska knjiga. 408p.
- Kreydiyyeh, S. (2001). The mechanism underlying the laxative properties of parsley extract. *Phytomedicine*, 8(5), 382-388. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00058>
- Kreydiyyeh, S.I., Usta, J. (2002). Diuretic effect and mechanism of action of parsley. *Journal Of Ethnopharmacology*, 79(3), 353-357. <https://doi.org/10.1016/s0378->

8741(01)00408-1

- Krishna, S., Ulrich, P., Wilson, E., Parikh, F., Narang, P., Yang, S., Read, A.K., Kim-Schulze, S., Park, J.G., Posner, M., Sayres, M.A. W., Sikora, A., and Anderson, K.S. (2018). Human papilloma virus specific immunogenicity and dysfunction of CD8+ T Cells in Head and Neck Cancer. *Cancer Research*, 78(21), 6159-6170. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0163>
- Krzyżek, P., Migdał, P., Paluch, E., Karwańska, M., Wieliczko, A., and Gościński, G. (2021). Myricetin as an antivirulence compound interfering with a morphological transformation into coccoid forms and potentiating activity of antibiotics against *Helicobacter pylori*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(5), 2695. <https://doi.org/10.3390/ijms22052695>
- Kuete, V., Ango, P.Y., Fotso, G.W., Kapche, G.D., Dzoyem, J.P., Wouking, A.G., Ngadjui, B.T., and Abegaz, B.M. (2011). Antimicrobial activities of the methanol extract and compounds from *Artocarpus communis* (Moraceae). *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-11-42>
- Kumar, A., Khan, I.A., Koul, S., Koul, J.L., Taneja, S.C., Ali, I., Ali, F., Sharma, S., Mirza, Z.M., Kumar, M., Sangwan, P.L., Gupta, P., Thota, N., and Qazi, G.N. (2008). Novel structural analogues of piperine as inhibitors of the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus*. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6), 1270-1276. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn088>
- Kumar, S., Pandey, A.K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World JOURNAL*, 2013(1). <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
- Kumar, S., Mishra, M., Wahab, N., and Warikoo, R. (2014). Larvicidal, repellent, and irritant potential of the seed-derived essential oil of *Apiumgraveolens* against dengue vector, *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Frontiers In Public Health*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00147>
- Kurumbail, R.G., Stevens, A.M., Gierse, J.K., McDonald, J.J., Stegeman, R.A., Pak, J.Y., Gildehaus, D., Iyashiro, J.M., Penning, T.D., Seibert, K., Isakson, P. C., and Stallings, W.C. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610), 644-648. <https://doi.org/10.1038/384644a0>

L

- Lambert, M.J., Barley, D.E. (2001). Research summary on the therapeutic relationship and psychotherapy outcome. *Psychotherapy*, 38(4), 357-361. <https://doi.org/10.1037/0033-3204.38.4.357>
- Lamponi, S., Baratto, M.C. (2020). Bioactivity of hydro-alcoholic extract of *Petroselinum crispum*. *Longhua Chinese Medicine*, 3, 16. <https://doi.org/10.21037/lcm-20-47>
- Lans, C.A. (2006). Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *Journal Of Ethnobiology And Ethnomedicine*, 2(1).

<https://doi.org/10.1186/1746-4269-2-45>

- Larijani, B., Esfahani, M.M., Moghimi, M., Ardakani, M.R.S., Keshavarz, M., Kordafshari, G., Nazem, E., Ranjbar, S.H., Kenari, H.M., and Zargaran, A. (2016). Prevention and treatment of flatulence from a traditional persian medicine perspective. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(4). <https://doi.org/10.5812/ircmj.23664>
- Laxminarayan, R., Over, M., and Smith, D. L. (2006). Will a global subsidy of new antimalarials delay the emergence of resistance and save lives? *Health Affairs*, 25(2), 325-336. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.25.2.325>
- Lee, E.H., Shin, J.H., Kim, S.S., and Seo, S.R. (2021). Sinapic acid controls inflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Cells*, 10(9), 2327. <https://doi.org/10.3390/cells10092327>
- Leite, P.M., Camargos, L. M and Castilho, R.O. (2021). Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. *European Journal of Integrative Medicine*, 41, 101270. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101270>
- Létard, J.C., Canard, J.M., Costil, V., Dalbiès, P., Grunberg, B., and Lapuelle, J. (2015). Phytothérapie—principes généraux. *Hegel*, 1(1), 29-35.
- Lewis, D.A., Tharib, S.M., and Veitch, G.B.A. (1985). The anti-inflammatory activity of celery *Apium graveolens* L. (Fam. Umbelliferae). *International Journal Of Crude Drug Research*, 23(1), 27-32. <https://doi.org/10.3109/13880208509070685>
- Li, H., Tsao, R., and Deng, Z. (2012). Factors affecting the antioxidant potential and health benefits of plant foods. *Canadian Journal Of Plant Science*, 92(6), 1101-1111. <https://doi.org/10.4141/cjps2011-239>
- Li, R.C. (2000). New pharmacodynamic parameters for antimicrobial agents. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 13(4), 229-235. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(99\)00114-4](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(99)00114-4)
- Li, S., Yin, S., Ding, H., Shao, Y., Zhou, S., Pu, W., Han, L., Wang, T., and Yu, H. (2022). Polyphenols as potential metabolism mechanisms regulators in liver protection and liver cancer prevention. *Cell Proliferation*, 56(1). <https://doi.org/10.1111/cpr.13346>
- Li, Y., Chen, Y., Zhang, J., Zhu, J., Liu, Z., Liang, S., Sun, K., Liao, W., and Gong, J. (2009). Protective effect of glutamine-enriched early enteral nutrition on intestinal mucosal barrier injury after liver transplantation in rats. *The American Journal Of Surgery*, 199(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.11.039>
- Liberal, Â., Fernandes, Â., Polyzos, N., Petropoulos, S.A., Dias, M.I., Pinela, J., Petrović, J., Soković, M., Ferreira, I.C., and Barros, L. (2020). Bioactive properties and phenolic compound profiles of turnip-rooted, plain-leafed and curly-leafed parsley cultivars. *Molecules*, 25(23), 5606. <https://doi.org/10.3390/molecules25235606>
- Lim, S., Knight, and Riley, T. (2019). *Clostridium difficile* and one health. *Clinical Microbiology And Infection*, 26(7), 857-863.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.10.023>

Lim, T.K. (2014). *Apium graveolens* var. *rapaceum*. Dans *Springer eBooks* (p.367-373).
https://doi.org/10.1007/978-94-017-9511-1_8

Lin, Y., Gong, T., Ma, Q., Jing, M., Zheng, T., Yan, J., Chen, J., Pan, Y., Sun, Q., Zhou, X., and Li, Y. (2022). Nicotinamide could reduce growth and cariogenic virulence of *Streptococcus mutans*. *Journal Of Oral Microbiology*, 14(1).
<https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2056291>

Liu, D., Xu, C., Zhang, L., Ma, H., Chen, X., Sui, Y., and Zhang, H. (2020). Evaluation of bioactive components and antioxidant capacity of four celery (*Apium graveolens* L.) leaves and petioles. *International Journal Of Food Properties*, 23(1), 1097-1109.
<https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1778027>

Livermore, D. (2004). The need for new antibiotics. *Clinical Microbiology And Infection*, 10, 1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1465-0691.2004.1004.x>

Loens, C., Amet, S., Isnard-Bagnis, C., Deray, G., and Turret, J. (2018). Néphrotoxicité des antirétroviraux autres que le ténofovir. *Néphrologie & Thérapeutique*, 14(1), 55-66.
<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.12.001>

Lorenzi, V., Muselli, A., Bernardini, A.F., Berti, L., Pagès, J., Amaral, L., and Bolla, J. (2009). Geraniol restores antibiotic activities against multidrug-resistant isolates from gram-negative species. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 53(5), 2209-2211.
<https://doi.org/10.1128/aac.00919-08>

Luo, D., Xu, J., Chen, X., Zhu, X., Liu, S., Li, J., Xu, X., Ma, X., Zhao, J., Ji, X. (2020). Author Correction: (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) attenuates salt-induced hypertension and renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *Scientific Reports*, 10586

Luo, X., Zhang, W., He, Z., Yang, H., Gao, J., Wu, P., & Feei, Z., MA. (2022). Dietary vitamin C intake is associated with improved liver function and glucose metabolism in Chinese adults. *Frontiers In Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.779912>

Lv, H., An, B., Yu, Q., Cao, Y., Liu, Y., & Li, S. (2019). The hepatoprotective effect of myricetin against lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced fulminant hepatitis. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 155, 1092-1104.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.075>

M

MacFie, J. (2000). Enteral versus parenteral nutrition: the significance of bacterial translocation and gut-barrier function. *Nutrition*, 16(7-8), 606-611.
[https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00249-5](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00249-5)

Madkour, N.K. (2012). Beneficial role of celery oil in lowering the di(2-ethylhexyl) phthalate-induced testicular damage. *Toxicology And Industrial Health*, 30(9), 861-872. <https://doi.org/10.1177/0748233712464808>

- Magrone, T., Fontana, S., Laforgia, F., Dragone, T., Jirillo, E., and Passantino, L. (2015). Administration of a polyphenol-enriched feed to farmed sea bass (*Dicentrarchus labrax* L.) Modulates intestinal and spleen immune responses. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/2827567>
- Mainous, M., Xu, D.Z., Lu, Q., Berg, R.D., and Deitch, E.A. (1991). Oral-TPN-induced bacterial translocation and impaired immune defenses are reversed by refeeding. *Surgery*, 110(2), 277-83; discussion 283-4. PMID: 1907032
- Maisch, N.A., Bereswill, S., and Heimesaat, M.M. (2022). Antibacterial effects of vanilla ingredients provide novel treatment options for infections with multidrug-resistant bacteria – A recent literature review. *European Journal Of Microbiology And Immunology*, 12(3), 53-62. <https://doi.org/10.1556/1886.2022.00015>
- Majumdar, G., Mandal, S. (2024). Evaluation of broad-spectrum antibacterial efficacy of quercetin by molecular docking, molecular dynamics simulation and in vitro studies. *Chemical Physics Impact*, 8, 100501. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100501>
- Malhotra, S. (2006). Celery. Dans *Elsevier eBooks* (p. 317-336). <https://doi.org/10.1533/9781845691717.3.317>
- Manzanares, W., Hardy, G. (2008). The role of prebiotics and synbiotics in critically ill patients. *Current Opinion In Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 11(6), 782-789. <https://doi.org/10.1097/mco.0b013e328312c4f9>
- Marbaniang C., Sharan, R.N, Lakhon Kma, L. (2020). *In-vitro* comparative studies of *Apium graveolens* L. extracts for antioxidant and anti-inflammatory activity. *The North-Eastern Hill University Journal*, 18(1), 43-59
- Mariani-Kurkdjian, P., Bonacorsi, S. (2016). Diagnostic des infections à *Escherichia coli* entérohémorragique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2016(486), 45-52. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(16\)30327-6](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(16)30327-6)
- Marín, I., Sayas-Barberá, E., Viuda-Martos, M., Navarro, C., and Sendra, E. (2016). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of essential oils from organic fennel, parsley, and lavender from Spain. *Foods*, 5(1), 18. <https://doi.org/10.3390/foods5010018>
- Marques, C., Hadjab, F., Porcello, A., Lourenço, K., Scaletta, C., Abdel-Sayed, P., Hirt-Burri, N., Applegate, L. A., & Laurent, A. (2024). Mechanistic insights into the multiple functions of niacinamide: Therapeutic implications and cosmeceutical applications in functional skincare products. *Antioxidants*, 13(4), 425. <https://doi.org/10.3390/antiox13040425>
- Matijašević, D., Pantić, M., Rašković, B., Pavlović, V., Duvnjak, D., Sknepnek, A., and Nikšić, M. (2016). The antibacterial activity of coriolus versicolor methanol extract and its effect on ultra structural changes of *Staphylococcus aureus* and *Salmonella enteritidis*. *Frontiers In Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01226>
- Maxia, A., Falconieri, D., Piras, A., Porcedda, S., Marongiu, B., Frau, M.A., Goncalves, M.J.,

- Cabral, C., Cavaleiro, C., and Salgueiro, L. (2012). Chemical composition and antifungal activity of essential oils and supercritical CO₂ extracts of *Apium nodiflorum* (L.) Lag. *Mycopathologia* 2012, 174, 61–67
- Mazzucotelli, C.A., González-Aguilar, G.A., Villegas-Ochoa, M.A., Domínguez-Avila, A.J., Ansorena, M.R., Di Scala, K.C. (2018). Chemical characterization and functional properties of selected leafy vegetables for innovative mixed salads. *Journal of Food Biochemistry*, 42, 1–12
- McMurry, L., Petrucci, R.E., and Levy, S. B. (1980). Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 77(7), 3974–3977. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.7.3974>
- Mencherini, T., Cau, A., Bianco, G., Della Loggia, R., Aquino, R. P., and Autore, G. (2007). An extract of *Apium graveolens* var. dulce leaves : structure of the major constituent, apiin, and its anti-inflammatory properties. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 59(6), 891–897. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.6.0016>
- Mendieta, M.C., De Souza, A.D.Z Ceolin, S. Vargas, N.R.C., Ceolin, T., and Heck. R.M. (2014). Toxic plants: importance of knowledge for realization of health education. *Journal of Nursing UFPE On Line*, 8(3), 680–686
- Mera, I.F.G., Falconí, D.E.G., and Córdova, V.M. (2019). Secondary metabolites in plants: main classes, phytochemical analysis and pharmacological activities. *Bionatura*, 4(4), 1000–1009. <https://doi.org/10.21931/rb/2019.04.04.11>
- Michael, C.A., Dominey-Howes, D., and Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Frontiers In Public Health*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>
- Mickymaray, S. (2019). Efficacy and mechanism of traditional medicinal plants and bioactive compounds against clinically important pathogens. *Antibiotics*, 8(4), 257. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040257>
- Mickymaray, S., Alturaiki, W. (2018). Antifungal efficacy of marine macroalgae against fungal isolates from bronchial asthmatic cases. *Molecules*, 23(11), 3032. <https://doi.org/10.3390/molecules23113032>
- Mickymaray, S., Aboody, M.S.A., Rath, P.K., Annamalai, P., and Nooruddin, T. (2016). Screening and antibacterial efficacy of selected Indian medicinal plants. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, 6(3), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.12.005>
- Mighri, H., Hajlaoui, H., Akrou, A., Najja, H., and Neffati, M. (2009). Antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia herba-alba* essential oil cultivated in Tunisian arid zone. *Comptes Rendus Chimie*, 13(3), 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2009.09.008>
- Minaian, M., Ghanadian, S., and Hossaini, M. (2021). Protective effect of *Apium graveolens*

- L. (Celery) seeds extracts and luteolin on acetic acid-induced colitis in rats. *International Journal Of Preventive Medicine*, 12(1), 100. https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_651_20
- Moazedi, A., D.N. Mirzaie, S.M. Seyyednejad, Zadkarami, and A. Amirzargar. (2007). Spasmolytic effect of *Petroselinum crispum* (Parsley) on rat's ileum at different calcium chloride concentrations. *Pakistan Journal Of Biological Sciences*, 10(22), 4036-4042. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2007.4036.4042>
- Moftah, R., El-Geddawy, M., and Hamdy, R. (2024). Phenolic compound profiles and bioactive properties of parsley leaves extract and seeds oil. *Journal Of Food And Dairy Sciences*, 0(0), 7-11. <https://doi.org/10.21608/jfds.2024.263204.1149>
- Moghrovyan, A., Sahakyan, N., Babayan, A., Chichoyan, N., Petrosyan, M., and Trchounian, A. (2019). Essential oil and ethanol extract of oregano (*Origanum vulgare* L.) from Armenian flora as a natural source of terpenes, flavonoids and other phytochemicals with antiradical, antioxidant, metal chelating, tyrosinase inhibitory and antibacterial activity. *Current Pharmaceutical Design*, 25(16), 1809-1816. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190702095612>
- Mohamed, E.A.K., and Saddek, E.A. (2019). The protective effect of taurine and/or vanillin against renal, testicular, and hematological alterations induced by potassium bromate toxicity in rats. *The Journal Of Basic And Applied Zoology*, 80(1). <https://doi.org/10.1186/s41936-018-0070-2>
- Momin, R., Nair, M. (2002). Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from *Apium graveolens* Linn. seeds. *Phytomedicine*, 9(4), 312-318. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00131>
- Mooyottu, S., Kollanoor-Johny, A., Flock, G., Bouillaut, L., Upadhyay, A., Sonenshein, A., and Venkitanarayanan, K. (2014). Carvacrol and trans-cinnamaldehyde reduce *Clostridium difficile* toxin production and cytotoxicity *in vitro*. *International Journal Of Molecular Sciences*, 15(3), 4415-4430. <https://doi.org/10.3390/ijms15034415>
- Mueller, M., Tainter, C.R. (2023). *Escherichia coli* Infection .In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025Jan-. PMID:33231968.
- Muhammed, M.T., Aki-Yalcin, E. (2022). Molecular Docking: Principles, advances, and its applications in drug discovery. *Letters In Drug Design & Discovery*, 21(3), 480-495. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>
- Muller A. (2017). Thèse de doctorat. Bon usage des antibiotiques: resultats d'actions dans différents types d'établissements de santé. Université de Bourgogne Franche-Comté.
- Munteanu, I. G., Apetrei, C. (2022). Assessment of the antioxidant activity of catechin in nutraceuticals: comparison between a newly developed electrochemical method and spectrophotometric methods. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(15), 8110. <https://doi.org/10.3390/ijms23158110>

N

- Naboulsi, I., Aboulmouhajir, A., Kouisni, L., Bekkaoui, F., Yasri, A. (2018). Plants extracts and secondary metabolites, their extraction methods and use in agriculture for controlling crop stresses and improving productivity: A review. *Academia Journal of Medicinal Plants*, 6, 223–240. <https://doi.org/10.15413/ajmp.2018.013>
- Nagella, P., Ahmad, A., Kim, S., and Chung, I. (2011). Chemical composition, antioxidant activity and larvicidal effects of essential oil from leaves of *Apium graveolens*. *Immunopharmacology And Immunotoxicology*, 34(2), 205-209. <https://doi.org/10.3109/08923973.2011.592534>
- Nakai, K., Tsuruta, D. (2021). What are reactive oxygen species, free radicals, and oxidative stress in skin diseases? *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 10799
- Nakamura, M., Fukuma, Y., Notsu, K., and Kono, M. (2021). Quercetin and HSC70 coregulate the anti-inflammatory action of the ubiquitin-like protein MNSF β . *Molecular Biology Reports*, 49(2), 1213-1222. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06949-y>
- Naushad, S., Duceppe, M., Dupras, A. A., Gao, R., and Ogunremi, D. (2020). Closed genome sequences and antimicrobial resistance profiles of eight wild bird *Salmonella* isolates obtained with MinION and Illumina MiSeq sequencing. *Microbiology Resource Announcements*, 9(25). <https://doi.org/10.1128/mra.00228-20>
- Nawrot-Chorabik, K., Sułkowska, M., and Gumulak, N. (2022). Secondary metabolites produced by trees and fungi: Achievements so far and challenges remaining. *Forests*, 13(8), 1338. <https://doi.org/10.3390/f13081338>
- NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). (1997). Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility test, VIth edition. Wayne, PA: Approved Standard, M2- A6.
- Nelson, R.L., Suda, K.J., and Evans, C.T. (2017). Antibiotic treatment for *Clostridium difficile* associated diarrhoea in adults. *Cochrane Library*, 2017(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004610.pub5>
- Neutra, M.R. (1998) . Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system. *AJP Gastrointestinal And Liver Physiology*, 274(5), G785-G791. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.5.g785>
- Nielsen, S.E., Young, J.F., Daneshvar, B., Lauridsen, S.T., Knuthsen, P., Sandström, B., and Dragsted, L.O. (1999). Effect of parsley (*Petroselinum crispum*) intake on urinary apigenin excretion, blood antioxidant enzymes and biomarkers for oxidative stress in human subjects. *British Journal Of Nutrition*, 81(6), 447-455. <https://doi.org/10.1017/s000711459900080x>
- Nikaido, H. (1994). Prevention of drug access to bacterial targets : permeability barriers and active efflux. *Science*, 264(5157), 382-388. <https://doi.org/10.1126/science.8153625>

- Nikitenko, V., Stadnikov, A., and Kopylov, V. (2011). Bacterial translocation from the gastrointestinal tract in healthy and injured rats. *Journal Of Wound Care*, 20(3), 114-122. <https://doi.org/10.12968/jowc.2011.20.3.114>
- Nirumand, M., Hajialyani, M., Rahimi, R., Farzaei, M., Zingue, S., Nabavi, S., and Bishayee, A. (2018). Dietary plants for the prevention and management of kidney stones : preclinical and clinical evidence and molecular mechanisms. *International Journal Of Molecular Sciences*, 19(3), 765. <https://doi.org/10.3390/ijms19030765>
- Nithya, R., Subramanian, S. (2017). Antioxidant properties of sinapic acid : *in vitro* and *in vivo* approach. *Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research*, 10(6), 255. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i6.18263>
- Nivoix, Y., Levêque, D., Herbrecht, R., and Ubeaud-Séquier, G. (2018). Traitement des infections fongiques invasives et superficielles. Dans *Elsevier eBooks* (p.893-924.e1). <https://doi.org/10.1016/b978-2-294-75077-9.00051-7>
- Nogaret-Ehrhart, A.S. (2008). La Phytothérapie: se soigner par les plantes. Groupe Eyrolles, 2003, ISBN 2-7081-3531-7. Suisse. P: 25-30
- Noumi, E., Snoussi, M., Trabelsi, N., Hajlaoui, H., Ksouri, R., Valentin, E., Bakhrouf, A. (2011). Antibacterial, anticandidal and antioxidant activities of *Salvadora persica* and *Juglans regia* L. extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(17): 4138-4146.
- Nour, V., Trandafir, I., Cosmulescu, S. (2017). Bioactive compounds, antioxidant activity and nutritional quality of different culinary aromatic herbs. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 45, 179–184
- Nuningtyas, Y.F., Sjoefjan, O., Djunaidi, I.H., and Natsir, M.H. (2020). Celery (*Apium graveolens* L.) extraction as the inhibition of pathogenic microorganism in broiler. *IOP Conference Series Earth And Environmental Science*, 411(1), 012026. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/411/1/012026>

O

- Ojala, T., Remes, S., Haansuu, P., Vuorela, H., Hiltunen, R., Haahtela, K., and Vuorela, P. (2000). Antimicrobial activity of some coumarin containing herbal plants growing in Finland. *Journal Of Ethnopharmacology*, 73(1-2), 299-305. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00279-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00279-8)
- Olfa B, «*Tube digestif (sliders I)*» sur slideshare.net, 23 juillet 2014 (consulté le 14.02.2023)
- Ollila, E., Koivusalo, M. (2002). The world health report 2000: world health organization health policy steering off course-changed values, poor evidence, and lack of accountability. *International Journal Of Health Services*, 32(3), 503-514. <https://doi.org/10.2190/0h1k-cdnq-c6p3-9wf6>
- Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) (2008). Méthode d'essai de toxicité orale à doses répétées. Lignes directrices de l'OCDE pour les essais

de produits chimiques. Paris, France: OCDE.

Organisation mondiale de la santé. (OMS). (2014). <https://www.who.int/fr/news/item/30-04-2014-who-s-first-global-report-on-antibiotic-resistance-reveals-serious-worldwide-threat-to-public-health>, Genève, consulté le 10.03.2025 à 14h 30

Organisation mondiale de santé (OMS). (2016). Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/8b4d2910-3282-4818-824e-a5c151131134/content>, consulté le 03.12.2025 à 16h 50

Organisation mondiale de la santé (OMS). (2021). Antimicrobial resistance. <https://www.afro.who.int/news/stronger-governance-needed-fight-superbugs-africa-antimicrobial-resistance-threatens-africas>

Organisation mondiale de santé (OMS). (2025). https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA78/A78_8-fr.pdf, consulté le 03.12.2025 à 16h 30

Oteiza, P.I., Erlejtman, A.G., Verstraeten, S.V., Keen, C.L., and Fraga, C.G. (2004). Flavonoid-membrane interactions: A protective role of flavonoids at the membrane surface? *Journal Of Immunology Research*, 12(1), 19-25. <https://doi.org/10.1080/10446670410001722168>

Ouyang, J., Sun, F., Feng, W., Sun, Y., Qiu, X., Xiong, L., Liu, Y., and Chen, Y. (2016). Quercetin is an effective inhibitor of quorum sensing, biofilm formation and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal Of Applied Microbiology*, 120(4), 966-974. <https://doi.org/10.1111/jam.13073>

Ovodova, R., Golovchenko, V., Popov, S., Popova, G., Paderin, N., Shashkov, A., and Ovodov, Y. (2008). Chemical composition and anti-inflammatory activity of pectic polysaccharide isolated from celery stalks. *Food Chemistry*, 114(2), 610-615. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.094>

Ozbek, E. (2012). Induction of oxidative stress in kidney. *International Journal Of Nephrology*, 2012, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/465897>

Ozmen, O. (2015). Endosulfan splenic pathology and amelioration by vitamin C in New Zealand rabbit. *Journal Of Immunotoxicology*, 13(3), 349-354. <https://doi.org/10.3109/1547691x.2015.1095825>

P

Paksoy, M., Ipek, T., Oral, C., Polat, E., and Dogusoy, G. (1997). The effect of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on bacterial translocation in the splenectomized rat. *Hepatogastroenterology*, 44(14), 411-6. PMID: 9164511

Pannek, J., Gach, J., Boratyński, F., and Olejniczak, T. (2018). Antimicrobial activity of extracts and phthalides occurring in Apiaceae plants. *Phytotherapy Research*, 32(8), 1459-1487. <https://doi.org/10.1002/ptr.6098>

- Pardo, A., Bartolí, R., Lorenzo-Zúñiga, V., Planas, R., Viñado, B., Riba, J., Cabré, E., Santos, J., Luque, T., Ausina, V., and Gassull, M.A. (2000). Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*, 31(4), 858-863. <https://doi.org/10.1053/he.2000.5746>
- Paris R., Moyse H. (1969). Précis de matière médicale. Paris: Masson
- Peng, Q., Zhou, S., Yao, F., Hou, B., Huang, Y., Hua, D., Zheng, Y., and Qian, Y. (2011). Baicalein suppresses the SOS Response System of *Staphylococcus aureus* induced by ciprofloxacin. *Cellular Physiology And Biochemistry*, 28(5), 1045-1050. <https://doi.org/10.1159/000335791>
- Peng, X., Dai, C., Zhang, M., and Gupta, S.D. (2021). Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin on copper sulfate-induced nephrotoxicity in mice. *Frontiers In Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.586033>
- Penna, C., Marino, S., Vivot, E., Cruaños, M., De D Muñoz, J., Cruaños, J., Ferraro, G., Gutkind, G., & Martino, V. (2001). Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensis*. *Journal Of Ethnopharmacology*, 77(1), 37-40. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(01\)00266-5](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(01)00266-5)
- Perler, B. K., Chen, B., Phelps, E., Allegretti, J. R., Fischer, M., Ganapini, V., Krajicek, E., Kumar, V., Marcus, J., Nativ, L., and Kelly, C. R. (2020). Long-term efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Journal Of Clinical Gastroenterology*, 54(8), 701-706. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001281>
- Peter, K.V. (2004). Parsley. *Handbook of herbs and spices*, 2, 231-234. Cambridge: Woodhead
- Petri, W.A., Miller, M., Binder, H.J., Levine, M.M., Dillingham, R., and Guerrant, R. L. (2008). Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *Journal Of Clinical Investigation*, 118(4), 1277-1290. <https://doi.org/10.1172/jci34005>
- Picot, S., Beugnet, F., Leboucher, G., and Bienvenu, A. (2021). Drug resistant parasites and fungi from a one-health perspective: A global concern that needs transdisciplinary stewardship programs. *One Health*, 14, 100368. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100368>
- Piddock, L.J.V. (2006). Multidrug-resistance efflux pumps? Not just for resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 4(8), 629-636. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1464>
- Plantefève, G., Bleichner, G. (2001). Translocation bactérienne: mythe ou réalité? *Réanimation*, 10(6), 550-561. [https://doi.org/10.1016/s1164-6756\(01\)00154-2](https://doi.org/10.1016/s1164-6756(01)00154-2)
- Plaper, A., Golob, M., Hafner, I., Oblak, M., Šolmajer, T., and Jerala, R. (2003). Characterization of quercetin binding site on DNA gyrase. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 306(2), 530-536.

[https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(03\)01006-4](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(03)01006-4)

- Ploy, M., Gassama, A., Chainier, D., and Denis, F. (2005). Les intégrons en tant que support génétique de résistance aux antibiotiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 20(6), 343-352. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2005.10.001>
- Popović, M., Kaurinović, B., Jakovljević, V., Mimica-Dukic, N., and Bursać, M. (2007). Effect of parsley (*Petroselinum crispum* (Mill.) Nym. ex A.W. Hill, Apiaceae) extracts on some biochemical parameters of oxidative stress in mice treated with CCl₄. *Phytotherapy Research*, 21(8), 717-723. <https://doi.org/10.1002/ptr.2134>
- Popović, M., Kaurinović, B., Trivić, S., Mimica-Dukić, N., and Bursać, M. (2006). Effect of celery (*Apium graveolens*) extracts on some biochemical parameters of oxidative Stress in mice treated with carbon tetrachloride. *Phytotherapy Research*, 20(7), 531-537. <https://doi.org/10.1002/ptr.1871>
- Powanda, M.C., Rainsford, K.D. (2010). A toxicological investigation of a celery seed extract having anti-inflammatory activity. *Inflammopharmacology*, 19(4), 227-233. <https://doi.org/10.1007/s10787-010-0049-1>
- Prasad, S., Gupta, S.C., Tyagi, A.K., and Aggarwal, B.B. (2014). Curcumin, a component of goldenspice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*, 32(6), 1053-1064. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2014.04.004>
- Preidis, G.A., Weizman, A.V., Kashyap, P.C., and Morgan, R.L. (2020). AGA technical review on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 159(2), 708-738.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.060>
- Punoševac, M., Radović, J., Leković, A., and Kundaković-Vasović, T. (2021). A review of botanical characteristics, chemical composition, pharmacological activity and use of parsley. *Arhiv Za Farmaciju*, 71(3), 177-196. <https://doi.org/10.5937/arhfarm71-30800>

Q

- Qi, W., Qi, W., Xiong, D., and Long, M. (2022). Quercetin: Its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy. *Molecules*, 27(19), 6545. <https://doi.org/10.3390/molecules27196545>
- Quinn, T., O'Mahony, R., Baird, A., Drudy, D., Whyte, P., and Fanning, S. (2006). Multi-drug resistance in *Salmonella enterica*: Efflux mechanisms and their relationships with the development of chromosomal resistance gene clusters. *Current Drug Targets*, 7(7), 849-860. <https://doi.org/10.2174/138945006777709548>

R

- Rabey, H.A.E., Al-Seen, M.N., and Al-Ghamdi, H.B. (2017). Comparison between the hypolipidemic activity of parsley and carob in hypercholesterolemic male rats. *BioMed Research International*, 2017, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/3098745>

- Rahmani, S., Naraki, K., Roohbakhsh, A., Hayes, A.W., and Karimi, G. (2022). The protective effects of rutin on the liver, kidneys, and heart by counteracting organ toxicity caused by synthetic and natural compounds. *Food Science & Nutrition*, 11(1), 39-56. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3041>
- Raju, A., Degani, M.S., Khambete, M.P., Ray, M.K., and Rajan, M.G.R. (2015). Antifolate activity of plant polyphenols against *Mycobacterium tuberculosis*. *Phytotherapy Research*, 29(10), 1646-1651. <https://doi.org/10.1002/ptr.5437>
- Ramdani, D., Chaudhry, A.S., Seal, C.J. (2013). Chemical composition, plant secondary metabolites, and minerals of green and black teas and the effect of different tea-to-water ratios during their extraction on the composition of their spent leaves as potential additives for ruminants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61, 4961–4970
- Rani, P., Khullar, N. (2004). Antimicrobial evaluation of some medicinal plants for their anti-enteric potential against multi-drug resistant *Salmonella typhi*. *Phytotherapy Research*, 18, 670–673
- Ranjbar, A.M., Vahidi, A., Rezvani, M.E., Ramezani, V., Boroumand, M., and Jahani, Y. (2019). Evaluation of anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of *Apium graveolens* L. roots extract in mice. *DOAJ: Directory Of Open Access Journals*. <https://doi.org/10.22127/rjp.2019.89467>
- Rastogi, R., Mehrotra, B., Sinha, S., Pant, P., and Seth, R. Compendium of Indian medicinal plants. Lucknow: Central Drug Research Institute and Publications & Information Directorate, New Delhi. 1990; 1994(6): 395-398
- Rebecca, N., John, D.K., Deo, O., and John, K. (2011). Antibacterial activity and phytochemical screening of eleven plants used as poultry ethnomedicines in Southern Uganda. *Agricultural journal*, 6(6): 303-309.
- Redan, J.A., Rush, B.F., Lysz, T.W., Smith, S., and Machiedo, G.W. (1990a). Organ distribution of gut-derived bacteria caused by bowel manipulation or ischemia. *The American Journal Of Surgery*, 159(1), 85-90. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80611-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80611-7)
- Redan, J.A., Rush, B.F., McCullough, J.N., Machiedo, G.W., Murphy, T.F., Dikdan, G. S., and Smith, S. (1990b). Organ distribution of radiolabeled enteric *Escherichia coli* during and after hemorrhagic shock. *Annals Of Surgery*, 211(6), 663-668. <https://doi.org/10.1097/0000658-199006000-00003>
- Reygaert, W.C. (2014). The antimicrobial possibilities of green tea. *Frontiers In Microbiology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00434>
- Riddle, Chen, W., Kirkwood, C., and MacLennan, C. (2018). Update on vaccines for enteric pathogens. *Clinical Microbiology And Infection*, 24(10), 1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.023>

- Rodrigues, F.F., Costa, J.G., and Coutinho, H.D. (2009). Synergy effects of the antibiotics gentamicin and the essential oil of *Croton zehntneri*. *Phytomedicine*, 16(11), 1052-1055. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.04.004>
- Roper, R., Pathak, D.P., Gupta, V., Kapoor, U.G., Bhutani, R., and Kant, R. (2017). *Apium graveolens* - a health boon. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 46(1), 95-99
- Rowlinson, S.W., Kiefer, J.R., Prusakiewicz, J.J., Pawlitz, J.L., Kozak, K.R., Kalgutkar, A.S., Stallings, W.C., Kurumbail, R.G., and Marnett, L.J. (2003). A Novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *Journal Of Biological Chemistry*, 278(46), 45763-45769. <https://doi.org/10.1074/jbc.m305481200>
- Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G., and Tiwari, V. (2017). Strategies for combating bacterial biofilms : A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*, 9(1), 522-554. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1313372>

S

- Saberpour, M., Bakhshi, B., and Najar-Peerayeh, S.(2020). Evaluation of the antimicrobial and antibiofilm effect of chitosan nanoparticles as carrier for supernatant of mesenchymal stem cells on multidrug-resistant: *Vibrio cholerae*. *Infection And Drug Resistance*, Volume 13, 2251-2260. <https://doi.org/10.2147/idr.s244990>
- Salehi, B., Venditti, A., Frezza, C., Yüce-tepe, A., Altuntaş, Ü., Uluata, S., Butnariu, M., Sarac, I., Shaheen, S., Petropoulos, S. A., Matthews, K. R., Kılıç, C. S., Atanassova, M., Adetunji, C.O., Ademiluyi, A.O., Özçelik, B., Fokou, P.V.T., Martins, N., Cho, W. C., and Sharifi-Rad, J. (2019). *Apium* Plants: Beyond simple food and phytopharmacological applications. *Applied Sciences*, 9(17), 3547. <https://doi.org/10.3390/app9173547>
- Sankar, R., Lakshmi, N., Sai, B., and Babu, P. (2020). HPLC applications quick separation guide. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 60, 13-20
- Sanver, D., Murray, B.S., Sadeghpour, A., Rappolt, M., and Nelson, A.L. (2016). Experimental modeling of flavonoid–biomembrane interactions. *Langmuir*, 32(49), 13234-13243. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b02219>
- Sarwar, S., Ayyub, M.A., Rezgui, M., Nisar, S., and Jilani, M.I. (2016). Parsley: A review of habitat, phytochemistry, ethnopharmacology and biological activities. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 9, 49-55
- Sastry, G. M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., and Sherman, W. (2013). Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal Of Computer-Aided Molecular Design*, 27(3), 221-234. <https://doi.org/10.1007/s10822-013-9644-8>
- Šavikin, K., Zdunić, G., Menković, N., Živković, J., Čujić, N., Tereščenko, M., and Bigović,

- D. (2013). Ethnobotanical study on traditional use of medicinal plants in South-Western Serbia, Zlatibor district. *Journal Of Ethnopharmacology*, 146(3), 803-810. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.006>
- Sawhney, S., Tan, Z., Black, C., Marks, A., McLernon, D.J., Ronksley, P., James, M.T. (2021). Validation of risk prediction models to inform clinical decisions after acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 78, 28–37
- Schlegel, L., Coudray-Lucas, C., Barbut, F., Boucher, J. L., Jardel, A., Zarrabian, S., and Cynober, L. (2000). Bacterial dissemination and metabolic changes in rats induced by endotoxemia following intestinal *E. coli* overgrowth are reduced by ornithine α -ketoglutarate administration. *Journal Of Nutrition*, 130(12), 2897-2902. <https://doi.org/10.1093/jn/130.12.2897>
- Sechet, J., Htwe, S., Urbanowicz, B., Agyeman, A., Feng, W., Ishikawa, T., Colomes, M., Kumar, K. S., Kawai-Yamada, M., Dinnen, J. R., O'Neill, M. A., and Mortimer, J. C. (2018). Suppression of arabidopsis GGLT1 affects growth by reducing the L-galactose content and borate cross-linking of rhamnogalacturonan-II. *The Plant Journal*, 96(5), 1036-1050. <https://doi.org/10.1111/tpj.14088>
- Sęczyk, Ł., Sugier, D., and Sugier, P. (2024). Effect of the type of herbal preparations (Powdered plant material vs. dry ethanolic extracts) on the bioaccessibility of bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) Phytochemicals in simulated digestion conditions. *Molecules*, 29(24), 5968.
- Sedman, P.C., Macfle, J., Sagar, P., Mitchell, C.J., May, J., Mancey-Jones, B., and Johnstone, D. (1994). The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology*, 107(3), 643-649. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90110-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90110-4)
- Selvarajan, R., Obize, C., Sibanda, T., Abia, A.L.K., and Long, H. (2022). Evolution and emergence of antibiotic resistance in given ecosystems: possible strategies for addressing the challenge of antibiotic resistance. *Antibiotics*, 12(1), 28. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12010028>
- Serrano, R. (2018). Toxic Plants: knowledge, medicinal uses and potential human health risks. *Environment And Ecology Research*, 6(5), 487-492. <https://doi.org/10.13189/eer.2018.060509>
- Shad, A.A., Shah, H.U., Bakht, J., Choudhary, M.I., and Ullah, J. (2011). Nutraceutical potential and bioassay of *Apium graveolens* L. grown in Khyber Pakhtunkhwa-Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 5160–5166
- Shadrack, W.R., Ndjomou, J., Kolli, R., Mukherjee, S., Hanson, A.M., and Frick, D.N. (2013). Discovering new medicines targeting helicases: challenges and recent progress. *Slas discovery*, 18(7), 761-781. <https://doi.org/10.1177/1087057113482586>
- Shah, S., Stapleton, P., and Taylor, P. (2007). The polyphenol (–)-epicatechin gallate disrupts the secretion of virulence-related proteins by *Staphylococcus aureus*. *Letters In Applied Microbiology*, 46(2), 181-185. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.2007.02296.x>

- Sharapatov, Y., Turgunov, Y., and Lavrinenko, A. (2023). The role of intestinal translocation of *E.coli* in the development of acute obstructive pyelonephritis in an experiment. *Journal Of Clinical Medicine Of Kazakhstan*, 20(2), 9-14. <https://doi.org/10.23950/jcmk/13109>
- Shaza, M.A. (2016). Phytochemical screening of *Petroselinum crispum* (Mill.) Fuss and *in vitro* evaluation of its antimicrobial activity against some uropathogens. *DOAJ: Directory Of Open Access Journals*. <https://doi.org/10.48347/imist.prsm/ajmap-v2i2.6692>
- Shii, T., Tanaka, T., Watarumi, S., Matsuo, Y., Miyata, Y., Tamaya, K., Tamaru, S., Tanaka, K., Matsui, T., and Kouno, I. (2011). Polyphenol composition of a functional fermented tea obtained by tea-rolling processing of green tea and loquat leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 7253–7260
- Shimamura, Y., Noaki, R., Oura, Y., Ichikawa, K., Kan, T., and Masuda, S. (2023). Regulation of Staphylococcal enterotoxin-induced inflammation in spleen cells from diabetic mice by polyphenols. *Microorganisms*, 11(4), 1039. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11041039>
- Shou, J., Lappin, J., Minnard, E.A., and Daly, J.M. (1994). Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *The American Journal Of Surgery*, 167(1), 145-150. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(94\)90065-5](https://doi.org/10.1016/0002-9610(94)90065-5)
- Sibanda, T., Okoh, A. (2007). The challenges of overcoming antibiotic resistance: Plant extracts as potential sources of antimicrobial and resistance modifying agents. *African Journal Of Biotechnology*, 6(25). <https://doi.org/10.5897/ajb2007.000-2458>
- Silva, B.N., Cadavez, V., Ferreira-Santos, P., Alves, M.J., Ferreira, I.C.F.R., Barros, L., Teixeira, J.A., and Gonzales-Barron, U. (2022). Correction: Silva et al. Chemical profile and bioactivities of extracts from edible plants readily available in Portugal. *Foods* 2021, 10, 673. *Foods*, 11(6), 845. <https://doi.org/10.3390/foods11060845>
- Silva, F., Fernand, P. (2010). Using importance-performance analysis in evaluating institutions of higher education: A case study. *International Conference On Education And Management Technology*, 121-123. <https://doi.org/10.1109/icemt.2010.5657689>
- Silva, N., Júnior, A.F. (2010). Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *The Journal Of Venomous Animals And Toxins Including Tropical Diseases*, 16(3), 402-413. <https://doi.org/10.1590/s1678-91992010000300006>
- Singh, A., Handa, S. (1995). Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *Journal Of Ethnopharmacology*, 49(3), 119-126. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01291-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01291-5)
- Singh, A., Yau, Y.F., Leung, K.S., El-Nezami, H., and Lee, J.C. (2020). Interaction of polyphenols as antioxidant and anti-inflammatory compounds in brain–liver–gut axis.

- Antioxidants*, 9(8), 669. <https://doi.org/10.3390/antiox9080669>
- Singh, K., Coopoosamy, R.M., Gumede, N.J., and Sabiu, S. (2022). Computational insights and *in vitro* validation of antibacterial potential of shikimate pathway-derived phenolic acids as nora efflux pump inhibitors. *Molecules*, 27(8), 2601. <https://doi.org/10.3390/molecules27082601>
- Sipailiene, A., Venskutonis, P., Sarkinas, A., and Cypiene, V. (2005). Composition and antimicrobial activity of celery (*Apium graveolens*) leaf and root extracts obtained with liquid carbon dioxide. *Acta Horticulturae*, 677, 71-77. <https://doi.org/10.17660/actahortic.2005.677.9>
- Slimestad, R., Fossen, T., and Brede, C. (2020). Flavonoids and other phenolics in herbs commonly used in Norwegian commercial kitchens. *Food Chemistry*, 309, 125678
- Slock, J., Stahly, D.P., Han, C.Y., Six, E.W., and Crawford, I.P. (1990). An apparent *Bacillus subtilis* folic acid biosynthetic operon containing pab, an amphibolic trpG gene, a third gene required for synthesis of para-aminobenzoic acid, and the dihydropteroate synthase gene. *Journal Of Bacteriology*, 172(12), 7211-7226. <https://doi.org/10.1128/jb.172.12.7211-7226.1990>
- Smith, M.W., James, P.S., Tivey, D.R. (1987). M cell numbers increase after transfer of SPF mice to a normal animal house environment. *American Journal of Pathology*, 128(3), 385-9. PMID: 2957923; PMCID: PMC1899663
- Soliman, M.M., Nassan, M.A., Aldhahrani, A., Althobaiti, F., and Mohamed, W.A. (2020). Molecular and histopathological study on the ameliorative impacts of *Petroselinum crispum* and *Apium graveolens* against experimental hyperuricemia. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66205-4>
- Son, G., Kremer, M., and Hines, I.N. (2010). Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterology Research And Practice*, 2010, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2010/453563>
- Song, X., Tan, L., Wang, M., Ren, C., Guo, C., Yang, B., Ren, Y., Cao, Z., Li, Y., and Pei, J. (2020). Myricetin: A review of the most recent research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111017. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111017>
- Sorour, M. A. (2015). Natural antioxidant changes in fresh and dried celery (*Apium graveolens*). *American Journal Of Energy Engineering*, 3(2), 12. <https://doi.org/10.11648/j.ajee.s.2015030201.13>
- Sowbhagya, H.B. (2012). Chemistry, technology, and nutraceutical functions of celery (*Apium graveolens* L.): An overview. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, 54(3), 389-398. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.586740>
- Spaeth, G., Gottwald, T., Specian, R.D., Mainous, M.R., Berg, R.D., and Deitch, E.A. (1994). Secretory immunoglobulin A, intestinal mucin, and mucosal permeability in nutritionally induced bacterial translocation in rats. *Annals Of Surgery*, 220(6), 798-808. <https://doi.org/10.1097/00000658-199412000-00014>

- Spratt, B.G. (1994). Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science*, 264(5157), 388-393. <https://doi.org/10.1126/science.8153626>
- Srinivasa, B., Desu, R., Sivaramakrishna, K. (2012). Antidepressant activity of methanolic extract of *Apium graveolens* seeds. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(4), 1124-1127
- Stapleton, P.(2004). Anti-*Staphylococcus aureus* activity and oxacillin resistance modulating capacity of 3-O-acetyl-catechins. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 24(4), 374-380. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.03.024>
- Stepanović, S., Djukić, V., Djordjević, V., and Djukić, S. (2003). Influence of the incubation atmosphere on the production of biofilm by staphylococci. *Clinical Microbiology And Infection*, 9(9), 955-958. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00676.x>
- Sukalingam, K., Ganesan, K., and Xu, B. (2017). *Trianthema portulacastrum* L. (giant pigweed): phytochemistry and pharmacological properties. *Phytochemistry Reviews*, 16(3), 461-478. <https://doi.org/10.1007/s11101-017-9493-5>
- Sukalingam, K., Ganesan, K., and Xu, B. (2018). Protective effect of aqueous extract from the leaves of *Justicia tranquebariensis* against thioacetamide-induced oxidative stress and hepatic fibrosis in rats. *Antioxidants*, 7(7), 78. <https://doi.org/10.3390/antiox7070078>
- Sun, X., Gao, Y., Wang, X., Hu, G., Wang, Y., Feng, B., Hu, Y., Mu, X., Zhang, Y., and Dong, H. (2018). *Escherichia coli* O101 induced diarrhea develops gut microbial dysbiosis in rats. *Experimental And Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6997>
- Swebocki, T. (2023). Minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) assays using broth microdilution method v1. *Protocols.io*. <https://doi.org/10.17504/protocols.io.5qpvo3x6dv4o/v1>
- Swingleton, P., Sainsbury, D. (2006). Dictionary of Microbiology and Molecular Biology. *John Wiley & Sons Ltd, West Sussex. England*. pp.39

T

- Tadros, L., El-Rafey, H., Elfadaly, H., Taher, M., Elhafny, M. (2017). Phenolic profile, essential oil composition, purification of kaempferol 3-arabinofuranoside and antimicrobial activity of parsley cultivated in Dakhalia Governorate. *Journal of Agricultural Chemistry and Biotechnology*, 8(7), 183-189
- Teng, C., Lee, L., Ko, F., Huang, T. (1988). Inhibition of platelet-aggregation by apigenin from *Apium graveolens*. *Asia Pacific Journal of Pharmacology*. 3(2), 85-90
- Teuscher, E., Bauermann, U., and Werner, M. (2006). Medicinal spices: A Handbook of culinary herbs, spices, spice mixtures and their essential oils. Florida: *Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, CRC Press, Taylor and Francis Group*, 460 p

- Thursby, E., Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
- Tian, C., Liu, X., Chang, Y., Wang, R., Yang, M., and Liu, M. (2020). Rutin prevents inflammation induced by lipopolysaccharide in RAW 264.7 cells via conquering the TLR4-MyD88-TRAF6-NF- κ B signalling pathway. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 73(1), 110-117. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgaa015>
- Tiwari R., Chourasia, A., Chaturvedi, A., Ganeshpurkar, A., and Dubey, N. (2020). Evaluation of hepatoprotective effect of vanillin in isoniazid-rifampicin induced hepatocellular damage. *Free Radicals and Antioxidants*, 10(1), 42-6.
- Tsuchiya, H., Iinuma, M. (2000). Reduction of membrane fluidity by antibacterial sophoraflavanone G isolated from *Sophora exigua*. *Phytomedicine*, 7(2), 161-165. [https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(00\)80089-6](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(00)80089-6)
- Twaij, B.M., Hasan, M.N. (2022). Bioactive secondary metabolites from plant sources: types, synthesis, and their therapeutic uses. *International Journal Of Plant Biology*, 13(1), 4-14. <https://doi.org/10.3390/ijpb13010003>

U

- Uddin, Z., Shad, A.A., Bakht, J., Ullah, I., and Jan, S.(2015). *In vitro* antimicrobial, antioxidant activity and phytochemical screening of *Apium graveolens*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(5), 1699-1704
- Ulrey, R.K., Barksdale, S.M., Zhou, W., and Van Hoek, M.L. (2014). Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complementary And Alternative Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-499>
- Urban-Chmiel, R., Marek, A., Stępień-Pyśniak, D., Wieczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., & Osek, J. (2022). Antibiotic resistance in bacteria- A review. *Antibiotics*, 11(8), 1079. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>

V

- Vaishnavi, A., Capelletti, M., Le, A.T., Kako, S., Butaney, M., Ercan, D., Mahale, S., Davies, K.D., Aisner, D.L., Pilling, A.B., Berge, E.M., Kim, J., Sasaki, H., Park, S., Kryukov, G., Garraway, L. A., Hammerman, P.S., Haas, J., Andrews, S.W., and Doebele, R.C. (2013). Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nature Medicine*, 19(11), 1469-1472. <https://doi.org/10.1038/nm.3352>
- VanEgmond, M., Van Garderen, E., Van Spriel, A.B., Damen, C.A., Van Amersfoort, E.S., Van Zandbergen, G., Van Hattum, J., Kuiper, J., and Van de Winkel, J.G. (2000). Fc α RI-positive liver Kupffer cells: Reappraisal of the function of immunoglobulin A in immunity. *Nature Medicine*, 6(6), 680-685. <https://doi.org/10.1038/76261>
- Vandeputte, P., Ischer, F., Sanglard, D., and Coste, A.T. (2011). *In vivo* systematic analysis

- of *Candida albicans* Zn2-Cys6transcription factors mutants for mice organ colonization. *PLoS ONE*, 6(10), e26962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026962>
- Vaou, N., Stavropoulou, E., Voidarou, C., Tsigalou, C., and Bezirtzoglou, E. (2021). Towards advances in medicinal plant antimicrobial activity: A review study on challenges and future perspectives. *Microorganisms*, 9(10), 2041. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041>
- Vasconcelos, M.A., Arruda, F.V.S., De Alencar, D.B., Saker-Sampaio, S., Albuquerque, M.R.J.R., DosSantos, H.S., Bandeira, P.N., Pessoa, O.D.L., Cavada, B.S., Henriques, M., et al. (2014). Antibacterial and antioxidant activities of derriobtusone A isolated from *Lonchocarpus obtusus*. *Biomed Research International*, 248656
- Vella, A.T., McAleer, J.P. (2008). Understanding how lipopolysaccharide impacts CD4T-Cell immunity. *Critical Reviews In Immunology*, 28(4), 281-299. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v28.i4.20>
- Verdrengh, M., Collins, L., Bergin, P., and Tarkowski, A. (2003). Phytoestrogen genistein as an anti-staphylococcal agent. *Microbes And Infection*, 6(1), 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.10.005>
- VereHodge, A., Field, H.J. (2010). General mechanisms of anti viral resistance. Dans *Elsevire Books* (p. 339-362).<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-384890-1.00013-3>
- Veres, B. (2012). Anti-Inflammatory role of natural polyphenols and their degradation products, severe sepsis and septic shock Understanding a serious killer, Dr Ricardo Fernandez (Ed.), ISBN: 978-953-307-950 9, InTech, Availablefrom: <http://www.intechopen.com/books/severe-sepsis-and-septic-shock-understanding-a-serious-killer/anti-inflammatory-role-of-natural-polyphenolic-compounds>
- Verhelst, S.H. (2013). Probing functional tyrosines. *Chemistry & Biology*, 20(4), 457-458. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.04.002>
- Vijayakumar, R., Sandle, T., Al-Aboody, M.S., AlFonaisan, M.K., Alturaiki, W., Mickymaray, S., Premanathan, M., and Alsagaby, S.A. (2018). Distribution of biocide resistant genes and biocides susceptibility in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonasaeruginosa* and *Acinetobacterbaumannii* —Afirst report from the Kingdom of Saudi Arabia. *Journal Of Infection And Public Health*, 11(6), 812-816. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.05.011>
- Vikram, A., Jayaprakasha, G., Jesudhasan, P., Pillai, S., and Patil, B. (2010). Suppression of bacterial cell–cellsignalling, biofilm formation and type III secretion system bycitrus flavonoids. *Journal Of Applied Microbiology*, 109(2), 515-527. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04677.x>

W

- Wachtel-Galor, S., Benzie, I.F.F. Herbal medicine: An introduction to its history, usage, regulation, current trends, and research needs. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011. Chapter 1. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92773/>

- Walker, E.H., Pacold, M.E., Perisic, O., Stephens, L., Hawkins, P.T., Wymann, M.P., and Williams, R.L. (2000). Structural determinants of phosphoinositide 3-Kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Molecular Cell*, 6(4), 909-919. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(05\)00089-4](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(05)00089-4)
- Wallace, M.J., Fishbein, S.R.S., and Dantas, G. (2020). Antimicrobial resistance in enteric bacteria: current state and next-generation solutions. *Gut Microbes*, 12(1), 1799654. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1799654>
- Walsh, C. (2003). Antibiotics: actions, origins, resistance. *ASM Press. Washington*. p. 117
- Wan, H., Li, J., Liao, H., Liao, M., Luo, L., Xu, L., Yuan, K., and Zeng, Y. (2018). Nicotinamide induces liver regeneration and improves liver function by activating SIRT1. *Molecular Medicine Reports*. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9688>
- Wang, C., Wang, Y., Yao, Y., Wang, J., Tsuneyama, K., Yang, Q., Liu, B., Selmi, C., Gershwin, M. E., Yang, S., and Lian, Z. (2022). The gut microbiome contributes to splenomegaly and tissue inflammation in a murine model of primary biliary cholangitis. *Annals Of Translational Medicine*, 10(9),507. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5448>
- Wang, G., Wang, Y., Yao, L., Gu, W., Zhao, S., Shen, Z., Lin, Z., Liu, W., and Yan, T. (2022). Pharmacological activity of quercetin: An updated review. *Evidence-based Complementary And Alternative Medicine*, 2022, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2022/3997190>
- Wang, S., Yao, J., Zhou, B., Yang, J., Chaudry, M.T., Wang, M., Xiao, F., Li, Y., and Yin, W. (2017). Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative *in vivo* and its antibacterial mechanism *in vitro*. *Journal Of Food Protection*, 81(1), 68-78. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-17-214>
- Wang, X. D., Pärsson, H., Andersson, R., Soltesz, V., Johansson, K., and Bengmark, S. (1994). Bacterial translocation, intestinal ultrastructure and cell membrane permeability early after major liver resection in the rat. *British Journal Of Surgery*, 81(4), 579-584. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800810434>
- Wang, Y., Wang, B., Du, F., Su, X., Sun, G., Zhou, G., Bian, X., and Liu, N. (2015). Epigallocatechin-3-Gallate attenuates oxidative stress and inflammation in obstructive nephropathy via NF- κ B and Nrf2/HO-1 signalling pathway regulation. *Basic Clinical and Pharmacology and Toxicology*, 117, 164–172
- Wang, Z., Ding, Z., Li, Z., Ding, Y., Jiang, F., and Liu, J. (2021). Antioxidant and antibacterial study of 10 flavonoids revealed rutin as a potential anti-biofilm agent in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients. *Research Square (Research Square)*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-443952/v1>
- Wells, C.L., Jechorek, R.P., and Erlandsen, S.L. (2000). Effect of oral genistein and

- isoflavone-free diet on cecal flora and bacterial translocation in antibiotic-treated mice. *Journal Of Parenteral And Enteral Nutrition*, 24(2), 56-60.
<https://doi.org/10.1177/014860710002400256>
- Welte, M.A., Gould, A.P. (2017). Lipid droplet functions beyond energy storage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular And Cell Biology Of Lipids*, 1862(10), 1260-1272. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.07.006>
- Wicht, M., Auton, R. (1999) « *Plantes thérapeutiques* », Edition Tec. & Doc. 405-409, 35-37, 187-190.
- Wichtl, M. (2002). Teedrogen und Phytopharmaka Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage. 4th edition Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 441-8 p
- Wong, P.Y.Y., Kitts, D.D. (2006). Studies on the dual antioxidant and antibacterial properties of parsley (*Petroselinum crispum*) and cilantro (*Coriandrum sativum*) extracts. *Food Chemistry*, 97(3), 505-15
- Woods, J., Jewell, C., and O'Brien, N. (2001). Sedanolide, a natural phthalide from celery seed oil: effect on hydrogen peroxide and tert-butyl hydroperoxide-induced toxicity in HepG2 and CaCo-2 human cell lines. *In Vitro & Molecular Toxicology*, 14(3), 233-240. <https://doi.org/10.1089/109793301753407984>
- Wu, D., Kong, Y., Han, C., Chen, J., Hu, L., Jiang, H., and Shen, X. (2008). d-Alanine: d-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin. *International Journal Of Antimicrobial Agents*, 32(5), 421-426.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.06.010>

X

- Xiao, S., Tang, C., Zeng, Q., Xue, Y., Chen, Q., Chen, E., and Han, L. (2022). Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Escherichia coli* from bloodstream infection in Shanghai, China, 2016–2019. *Frontiers In Medicine*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.803837>
- Xu, H. (2001). Flavones inhibit the hexameric replicative helicase RepA. *Nucleic Acids Research*, 29(24), 5058-5066. <https://doi.org/10.1093/nar/29.24.5058>
- Xu, Y.Q., Gao, Y., Granato, D. (2021). Effects of epigallocatechin gallate, epigallocatechin and epicatechin gallate on the chemical and cell-based antioxidant activity, sensory properties, and cytotoxicity of a catechin-free model beverage. *Food Chemistry*, 1(339), 128060. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128060>

Y

- Yan, D., Li, Y., Liu, Y., Li, N., Zhang, X., and Yan, C. (2021). Antimicrobial properties of chitosan and chitosan derivatives in the treatment of enteric infections. *Molecules*, 26(23), 7136. <https://doi.org/10.3390/molecules26237136>

- Yan, X., Gu, S., Shi, Y., Cui, X., Wen, S., and Ge, J. (2017). The effect of emodin on *Staphylococcus aureus* strains in planktonic form and biofilm formation *in vitro*. *Archives Of Microbiology*, 199(9), 1267-1275. <https://doi.org/10.1007/s00203-017-1396-8>
- Yanez, M., Jhanji, M., Murphy, K., Gower, R. M., Sajish, M., and Jabbarzadeh, E. (2019). Nicotinamide augments the anti-inflammatory properties of resveratrol through PARP1 activation. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46678-8>
- Yao, Y., Bahrami, S., Leichtfried, G., Redl, H., and Schlag, G. (1995). Pathogenesis of hemorrhage-induced bacteria/endotoxin translocation in rats effects of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein. *Annals Of Surgery*, 221(4), 398-405. <https://doi.org/10.1097/00000658-199504000-00011>
- Yoshikawa, M., Uemura, T., Shimoda, H., Kishi, A., Kawahara, Y., and Matsuda, H. (2000). Medicinal foodstuffs. XVIII. Phytoestrogens from the aerial part of *Petroselinum crispum* MILL. (PARSLEY) and structures of 6"-acetylapiin and a new monoterpene glycoside, petroside. *Chemical And Pharmaceutical Bulletin*, 48(7), 1039-1044. <https://doi.org/10.1248/cpb.48.1039>
- Yousofi, A., Daneshmandi, S., Soleimani, N., Bagheri, K., and Karimi, M.H. (2011). Immunomodulatory effect of Parsley (*Petroselinum crispum*) essential oil on immune cells: Mitogen-activated splenocytes and peritoneal macrophages. *ImmunopharmacologyAndImmunotoxicology*, 34(2), 303-308. <https://doi.org/10.3109/08923973.2011.603338>
- Yun, M., Wu, Y., Li, Z., Zhao, Y., Waddell, M. B., Ferreira, A.M., Lee, R.E., Bashford, D., and White, S.W. (2012). Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase. *Science*, 335(6072), 1110-1114. <https://doi.org/10.1126/science.1214641>
- Yunana, B., Bukar, B.B., and Aguiyi, J.C. (2018). *In vitro* and *in vivo* evaluation of antibacterial activity of *Bridelia ferruginea* extracts on some clinical isolates. *The Journal Of Phytopharmacology*, 7(4), 392-398. <https://doi.org/10.31254/phyto.2018.7407>

Z

- Zaazaa, A.M., Aniss, N.N. (2020). The role of platelet rich plasma and quercetin in alleviating dimethylnitrosamine-induced acute spleen injury through regulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *International Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 17-25. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2020v12i5.37097>
- Zhang, Y., Rock, C.O. (2004). Evaluation of epigallocatechin gallate and related plant polyphenols as inhibitors of the fabg and fabi reductases of bacterial type II fatty-acid synthase. *Journal Of Biological Chemistry*, 279(30), 30994-31001. <https://doi.org/10.1074/jbc.m403697200>
- Zhao, D., Sun, J., Sun, B., Zhao, M., Zheng, F., Huang, M., Sun, X., and Li, H. (2017). Intracellular antioxidant effect of vanillin, 4-methylguaiacol and 4-ethylguaiacol: three components in Chinese Baijiu. *RSC Advances*, 7(73), 46395-46405.

<https://doi.org/10.1039/c7ra09302k>

- Zhao, W., Hu, Z., Hara, Y., and Shimamura, T. (2002). Inhibition of penicillinase by epigallocatechin gallate resulting in restoration of antibacterial activity of penicillin against penicillinase-producing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 46(7), 2266-2268. <https://doi.org/10.1128/aac.46.7.2266-2268.2002>
- Zhao, Y., Shadrick, W.R., Wallace, M.J., Wu, Y., Griffith, E.C., Qi, J., Yun, M., White, S.W., and Lee, R.E. (2016). Pterin-sulfa conjugates as dihydropteroate synthase inhibitors and antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(16), 3950-3954. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.006>
- Zhou, Q., Zheng, Z., Yin, S., Duan, D., Liao, X., Xiao, Y., He, J., Zhong, J., Zeng, Z., Su, L., Luo, L., Dong, C., Chen, J., and Li, J. (2024). Nicotinamide mitigates visceral leishmaniasis by regulating inflammatory response and enhancing lipid metabolism. *Parasites & Vectors*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06370-x>
- Zhu, L., Wang, J., Li, Z., Ma, H., Zhu, Y., Yang, X., and Yang, X. (2020). *In ovo* feeding of vitamin C regulates splenic development through purine nucleotide metabolism and induction of apoptosis in broiler chickens. *British Journal Of Nutrition*, 126(5), 652-662. <https://doi.org/10.1017/s0007114520004717>
- Ziyan, L., Yongmei, Z., Nan, Z., Ning, T., and Baolin, L. (2007). Evaluation of the anti-inflammatory activity of luteolin in experimental animal models. *Planta Medica*, 73(3), 221-226. <https://doi.org/10.1055/s-2007-967122>
- Zujovic, Z., Chen, D., and Melton, L.D. (2015). Comparison of celery (*Apium graveolens* L.) collenchyma and parenchyma cell wall polysaccharides enabled by solid-state ¹³C NMR. *Carbohydrate Research*, 420, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2015.11.006>

Annexes

Annexe 01. Analyse chromatographique



Figure. Système de chromatographie à haute performance à détecteur à barrettes de diodes

Annexe 02. Identification de la souche bactérienne

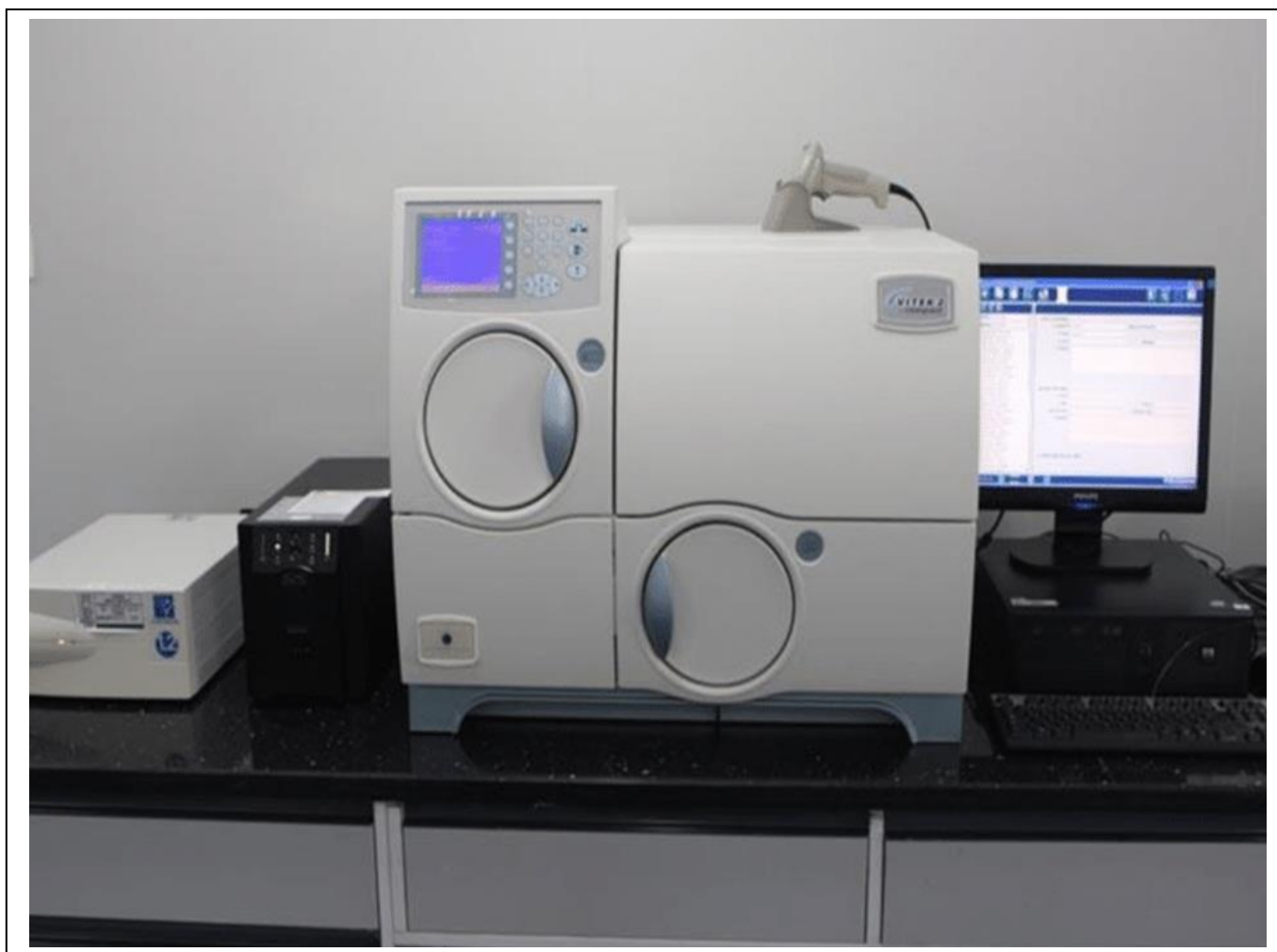


Figure. Système d'identification microbienne Vitek 2

Annexe 03. Composition de milieux de cultures**Milieu: Mueller-Hinton**

Composant	Quantité
Infusion de viande de bœuf	300 ml
Peptone de caséine	17,5 g
Amidon de maïs	1,5 g
Agar	17 g
pH	7,4

Milieu: Mac Conkey

Composant	Quantité
peptone pancréatique de gélatine	17
lactose	10
chlorure de sodium	5
peptone pancréatique de caséine	1,5
peptone peptique de viande	1,5
sels biliaires	1,5
rouge neutre	30
violet de gentiane	1
agar	13,5
pH	7,1 ± 0,2

Milieu: Columbia

Composant	Quantité
peptones	17 g/l
Peptone pancréatique de cœur	3 g/l
Amidon de maïs	1 g/l
Chlorure de sodium	5 g/l
Extrait de levure	3 g/l
Agar	13,5 g/l
pH	7,3 +/- 0,2

Milieu: Sabouraud

Composant	Quantité
peptone	10 g
Glucose massé	20 g
Agar-agar	15 g
Eau distillée	1000 ml
Vitamines et facteurs de croissance	/
pH	6

Milieu: BEA (bile-esculine-azoture)

Composant	Quantité
Peptone	17 g
Peptone pepsique de viande	3 g
Extrait de levure	5 g
Esculine	1 g
Citrate de sodium	1 g
Citrate de fer ammoniacal	0,5 g
Bile de bœuf déshydratée	10 g
Azoture de sodium	0,25 g
Chlorure de sodium	5 g
Agar	13 g

Milieu: Viande foie (VF)

Composant	Quantité
Base viande foie	30 g
Glucose	2 g
Agar	6 g
pH	7,4

Milieu: MRS (Man, Rogosa, Sharpe)

Composant	Quantité
Peptone	10 g
Extrait de viande	8 g
Extrait de levure	4 g
Glucose	20 g
Acétate de sodium trihydraté	5 g
Citrate d'ammonium	2 g
Tween 80	1 ml
Hydrogénophosphate de potassium	2 g
Sulfate de magnésium heptahydraté	0,2 g
Sulfate de manganèse tétrahydraté	0,05 g
Agar	10 g
pH	6,2

Annexe 04. Identification biochimique de la souche bactérienne

Germe sélectionné :	98% de probabilité	Escherichia coli	Fiabilité : Excellente identification														
Profil biochimique : 0405610560466611																	
Germes identifiés et tests discriminants :																	
Commentaire sur l'ident. :																	
Tests à l'encontre																	
Escherichia coli dTAG(22),																	
Détails biochimiques																	
2	APPA	-	3	ADO	-	4	PyrA	-	5	LARL	-	7	dCEL	-	9	BGAL	+
10	H2S	-	11	BNAG	-	12	AGLTp	-	13	dGLU	+	14	GGT	-	15	OFF	+
17	BGLU	-	18	dMAL	+	19	dMAN	+	20	dMNE	+	21	BXYL	-	22	BAlap	-
23	ProA	-	26	LIP	-	27	PLE	-	29	TyrA	+	31	URE	-	32	dSOR	+
33	SAC	-	34	dTAG	+	35	dTRE	+	36	CIT	-	37	MNT	-	39	5KG	-
40	ILATk	-	41	AGLU	-	42	SUCT	+	43	NAGA	-	44	AGAL	+	45	PHOS	(+)
46	GlyA	-	47	ODC	+	48	LDC	+	53	IHI Sa	-	56	CMT	+	57	BGUR	+
58	Q129R	+	59	GGAA	-	61	IMLTa	-	62	ELLM	(+)	64	ILATa	-			

Figure. Résultats de l'identification biochimique d'*Escherichia coli* par le système Vitek 2

Annexe 05. Antibiogramme de la souche bactérienne

Antibiotique	CMI	Interprétation	Antibiotique	CMI	Interprétation
Ampicilline	4	S	Amikacine	≤ 2	S
Amoxicilline/acide clavulanique	4	S	Gentamicine	≤ 1	S
Pipéracilline/tazobactam	≤ 4	S	Ciprofloxacine	$\leq 0,25$	S
Céfazoline	≤ 4	S	Fosfomycine	≤ 16	S
Céfoxitine	≤ 4	S	Nitrofurantoïne	≤ 16	S
Céfotaxime	$\leq 0,25$	S	Chloramphénicol	≤ 2	S
Ceftazidime	$\leq 0,12$	S	Colistine		
Ertapénème	$\leq 0,12$	S	Triméthoprim/sulfaméthoxazole	≤ 20	S
Imipénème	$\leq 0,25$	S			

Figure. Résultats de l'antibiogramme d'*Escherichia coli* par le système Vitek 2

Annexe 06. Etude histopathologique

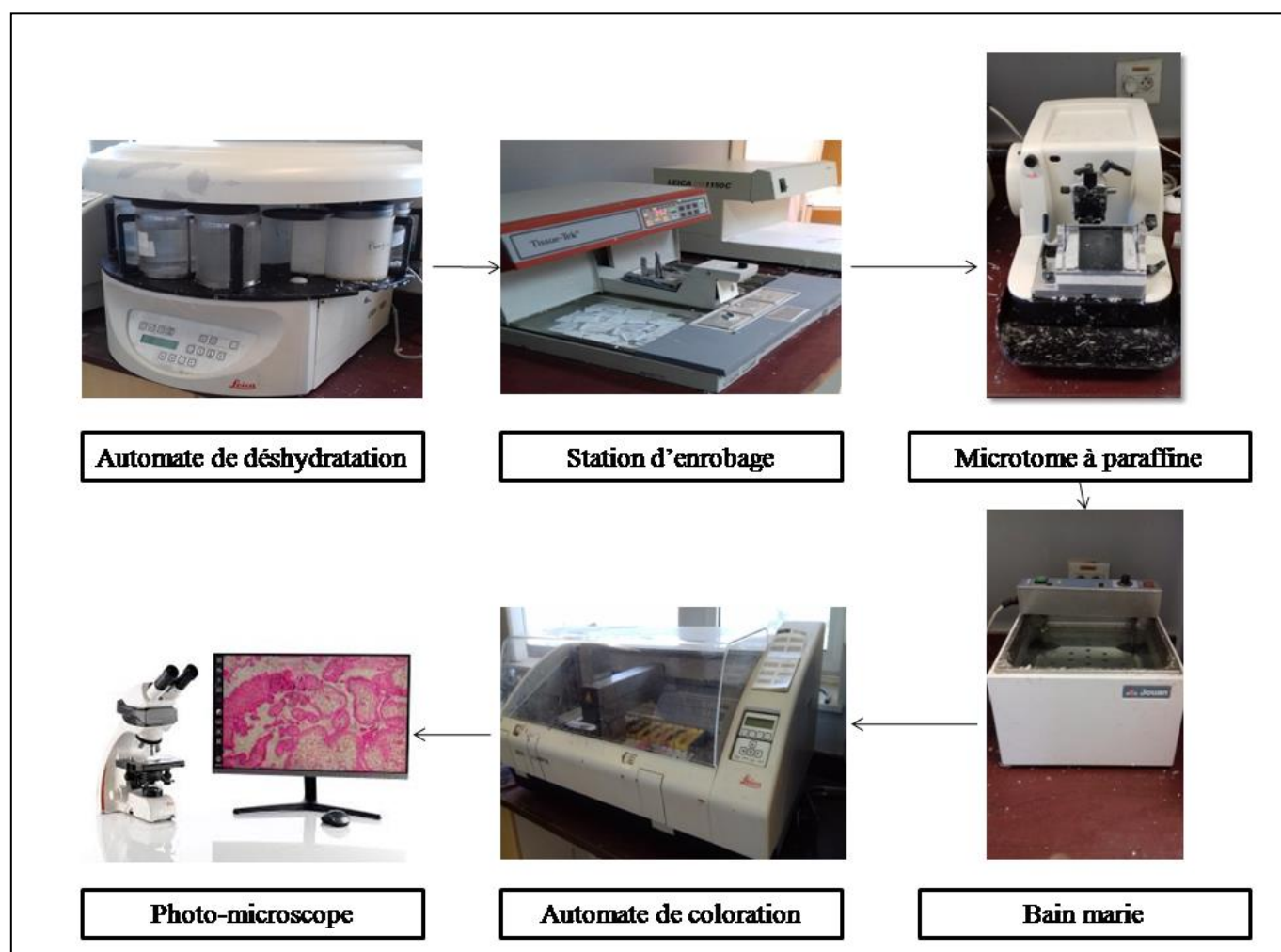


Figure. Quelques instruments utilisés dans l'étude histopathologique

Publications scientifiques

Histological Study and Chemical Composition of *Apium graveolens*: In Vivo Antimicrobial Activity

Imane Abdelsadok¹, Karima Ouldierou¹, Boumediene Meddah¹, and Pascal Sonnet²

¹ Bioconversion, Microbiological Engineering, and Health Safety Laboratory, Department of Biology, Faculty of Nature and Life Sciences, Mustapha Stambouli University, Mascara, Algeria

² Infectious Agents, Resistance and Chemotherapy Laboratory UR 4294, Faculty of Pharmacy, University of Picardie Jules Verne, Amiens, France



LINK
<https://doi.org/10.37575/b/sci/240033>

RECEIVED
01/08/2024

ACCEPTED
18/11/2024

PUBLISHED ONLINE
18/11/2024

ASSIGNED TO AN ISSUE
01/12/2024

NO. OF WORDS
5449

NO. OF PAGES
6

YEAR
2024

VOLUME
25

ISSUE
2

ABSTRACT

The purpose of the current investigation is to evaluate the methanolic extract from *Apium graveolens* seeds for chemical composition and in vivo antimicrobial activity, supported by a histological study. The chemical profile of the methanolic extract was identified using high-performance liquid chromatography diode array detector analysis. The toxicity and antimicrobial effects of the methanolic extract were examined through in vivo experiments on rats weighing 220 ± 5 g. The histological study was conducted using the rats' ileum. The methanolic extract (80%) contained sinapic acid (49.9%), ascorbic acid (25.4%), butylated hydroxyanisole acid (6.1%), and quercetin (8.2%), with a yield ratio of 11.74%. The dose of 50 mg/kg of the methanolic extract did not lead to animal lethality or toxicity symptoms. Two days after treatment, the blood cultures of all females treated with the methanolic extract at 50 mg/kg showed sterility (100%). The same result appeared on the fifth day after treatment in all males of the same group. Histopathological examination revealed normal and well-preserved architecture of the ileum in both sexes. The study concludes that the methanolic extract of *Apium graveolens* possesses significant antimicrobial capacity.

KEYWORDS

Anatomopathology, celery, chemical compounds, enteric infection, HPLC, rats

CITATION

Abdelsadok, I., Ouldierou, K., Meddah, B., and Sonnet, P. (2024). Histological study and chemical composition of *Apium graveolens*: In vivo antimicrobial activity. *Scientific Journal of King Faisal University: Basic and Applied Sciences*, 25(2), 36–41. DOI:10.37575/b/sci/240033

1. Introduction

Enteric infections are a growing public health problem, posing a critical threat across the world.

One particular international public health concern is the struggle against *Escherichia coli* (*E. coli*) infections, which cause intestinal diseases and bleeding. Such bacteria, which can be found in food and drinking water, can cause acute intestinal inflammation and chronic diarrhea (Pokharel *et al.*, 2023 and Xiao *et al.*, 2022). *E. coli* is the most common gram-negative bacterium associated with bloodstream infections (Kolesnichenko *et al.*, 2021). Such infections are thought to be responsible for more than 2 million deaths per year (Cheng *et al.*, 2024). The use of antibiotherapy has been crucial in preventing microbial infections. Nevertheless, the global expansion of antibiotic resistance highlights the need for novel therapies.

A new supply of natural antimicrobial substances is provided by medicinal plants, which are important in addressing basic health demands. Furthermore, several natural materials, including essential oils originating from edible and medicinal plants, spices, and herbs have been declared to possess antimicrobial potency and perform as natural antimicrobials against a variety of pathogenic microbes, as well as food spoilage (Khalil *et al.*, 2015). *Apium graveolens*, popularly known as celery, belongs to the family Apiaceae, which primarily consists of aromatic plants, including the genus *Apium*. These plants are grown worldwide for their petioles, bulbous roots, seeds, and green leaves (Mezeyova *et al.*, 2018 and Roslon *et al.*, 2010) and possess in vitro antimicrobial properties (Salehi *et al.*, 2019). Indeed, in some investigations, *A. graveolens* has shown modest antibacterial efficacy against multi-drug-resistant *Salmonella typhi* (Al-Aboody, 2021; Rani and Khullar, 2004). Other studies have reported that methanol is the best solvent for extracting antimicrobial compounds from *Apium* plants (Edziri *et al.*, 2012 and Penna *et al.*, 2001). Moreover, recent research has revealed positive antibacterial effects of these plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo (Prakoso *et al.*, 2020).

According to the literature, however, no in vivo studies have been conducted on the antimicrobial activity of the methanolic extract of *A. graveolens* seeds from the Mascara region in western Algeria. The objective of this investigation is to study the polyphenolic profile of the methanolic extract of *A. graveolens* seeds, evaluate its in vivo antimicrobial activity against intestinal infection induced by the pathogen *E. coli*, and conduct a histological study.

2. Materials and Methods

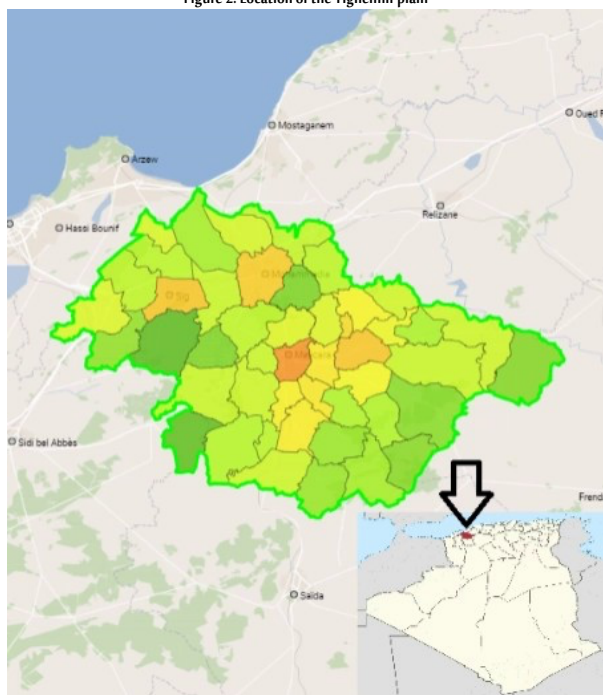
2.1. Sampling:

For the present investigation, *Apium graveolens* seeds (Figure 1) were collected in May 2021 from El Maarif in the Tighennif plain, which extends over an area of 108 km² and is located 20.70 km from Mascara in western Algeria (latitude 35°24'55.56 N; longitude 0°19'46.72 E) (Figure 2). The plant materials were authenticated by experts for the present research.

Figure 1: Seeds of *Apium graveolens*



Figure 2: Location of the Tighennif plain



2.2. Bacterial Strains:

The pathogenic agent *Escherichia coli* (*E. coli* ATCC 25922) utilized in this investigation was acquired from the Faculty of Nature and Life Sciences at the University of Mostaganem, Algeria. To validate the test microorganism and test its susceptibility, the VITEK microbial identification system adapted by bioMérieux (bioMérieux, France) was chosen.

2.3. Extraction and Preparation of Plant Sample:

The dried plant materials were macerated with 500 ml of methanol (80%) for 24 h at room temperature. The extract was filtered and dried at a temperature of 40 °C under reduced pressure (Chouikh *et al.*, 2020). The crude extract was lyophilized and maintained at 4 °C for further analysis (ElNaker *et al.*, 2021).

2.4. High Performance Liquid Chromatography Diode Array Detector (HPLC-DAD) Analysis:

Following the aim of evaluating the polyphenolic profile of the tested extract, the analysis was performed using HPLC identification with the YL9100 HPLC system (Young Lin, Anyang, Korea). The HPLC instrument was supplied with a C18 column and diode array detector. The mobile phase consisted of acidified water at 1% formic acid/acetonitrile, and methanol was applied as a solvent. The extract concentration was 5 mg/ml, and the composites were detected at 254 nm under a flow rate of 1 ml/min with a gradient mode; injection volumes were then set at 20 µl. The identification and quantification of phytochemical constituents were assessed by comparison with standards. The quantity of each phytocomponent was expressed based on peak area without correction factors.

2.5. Experimental Animals:

The experimental animals utilized in this research were Wistar rats of both sexes weighing 220 ± 5 g. These test rats were raised in the Animal Care Facility of the Faculty of Nature and Life Sciences, Mustapha Stambouli University, Mascara, Algeria.

Animals were housed under optimal standard conditions of temperature (25 ± 2 °C) and relative humidity (60%–70%) with a

nycthemeral rhythm (12 h light/dark cycle); standard food and water were given ad libitum. All experimental studies were performed following an overnight fast, but free water access was available. The test animals were assigned at random to several groups to conduct the different experiments.

All experimental processes and approaches adopted in this investigation were conducted according to the ethical standards of the Organization for Economic Cooperation and Development and in compliance with Algerian Law Number 12-235/2012, which is crucial for safeguarding animals used in scientific research.

2.6. Acute Toxicity:

The study aimed to investigate the toxic effects of the methanolic extract acquired from *A. graveolens* seeds in Wistar rats (weighing 220 ± 5 g) based on the criteria established by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD, 2008). Two groups were used: The first group ($n = 6$) received normal saline (9%) orally (p.o.) and served as a control group (CG), whose behavior was to be compared to that of rats from the other group. The second group ($n = 6$) received individual doses of the methanolic extract of *A. graveolens* seeds (AGM) (50 mg/kg) p.o. (AGMG).

After treatment, the animals were fasted for 2 hours, after which food was made available. To conduct this experiment, the test animals were selected at random. They were observed over 7 days for mortality, changes in skin color, membranes, and pupils, body posture, movement, rearing, tremors, and absorption, as well as the effects of the dose on pain, touch sensitivity, righting reflex, and dietary behavior.

2.7. In Vivo Antimicrobial Activity:

The methanolic extract was tested for its antimicrobial properties on an *E. coli*-induced intestinal infection model. A total of 18 rats were divided randomly into three groups ($n = 6$), which were designated as follows: The negative control group (NCG) received sterile normal saline (9%); the positive control group (PCG) was treated with a standard antibiotic (4 mg/kg of amoxicillin and clavulanic acid) administered p.o.; and the tested group (CSAG) was administered a dose of 50 mg/kg body weight of *A. graveolens* seed methanolic extract (AGM) p.o.

Forty eight hours before the administration of treatment, all animals were given 1ml of saline solution containing 10^8 cfu/ml of *E. coli* in the exponential phase intraperitoneally and then placed in various cages. After 24 hours, blood cultures were conducted to ensure that the animals were infected. After 72 hours, blood cultures were conducted for all groups. This process was carried out regularly after 48, 72, and 144 hours (Yunana *et al.*, 2018). This investigation was conducted under aseptic conditions.

2.8. Histological Study and Preparation of Samples:

After 7 days of experiment, a histological evaluation was conducted on all experimental animals. They were anesthetized, then sacrificed, and the ileum of each was removed. The ileum was kept in a 10% formalin buffer solution. Samples were dehydrated with increasing alcohol percentages from 50% to 99.6% and cleared in xylene; they were then embedded in paraffin using an embedding machine.

After this, blocks of paraffin-embedded samples were sectioned using a rotary ultramicrotome, distributed onto glass slides, and dried overnight. They were stained with hematoxylin and eosin for further microscopic analysis. Microphotography was conducted using Leica Microsystems (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany).

3. Results and Discussion

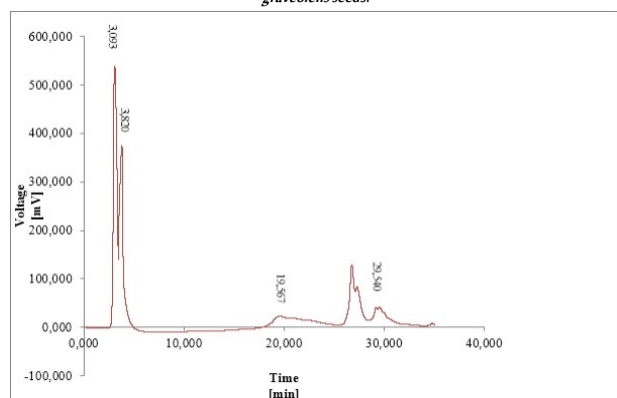
3.1. Yield and AGM Chemical Composition:

The yield value of AGM was 11.74%, higher than the 8.4% obtained by Minaian et al. (2021). Seasonal and geographical variables and the postharvest procedure, as well as the extraction solvent, affect the yield percentage (Burdejova et al., 2023). The HPLC analysis of the AGM revealed many phytochemicals, of which the most significant were sinapic acid (49.9%), ascorbic acid (25.4%), quercetin (8.2%), and butylated hydroxyanisole acid (6.1%). This chemical composition is not present in the celery seed ethanol extract and celery seed ethyl acetate fraction identified by gas chromatography-mass selective detector (Kim et al., 2021). However, sinapic acid and quercetin were found in *A. graveolens* seed extract as profiled by Ghoname et al. (2023). The phytochemistry of *A. graveolens* is known to be impacted by various factors, including the plant parts (leaves, stem, or seeds), climatic conditions, geographic location, agronomic applications, time and stage of harvest, and postharvest treatment (Chaudhry et al., 2022; Malhotra, 2006 and Sorour et al., 2015) (Table 1, Figure 3).

Table 1: Chemical composition of the methanolic extract of *A. graveolens* seeds.

Peak	Retention Time (min)	Area (%)	Compound Name
1	3.093	49.9	Sinapic acid
2	3.820	25.4	Ascorbic acid
3	19.567	6.1	Butylated hydroxyanisole acid
4	26.777	7.6	Unknown
5	27.300	2.6	Unknown
6	29.540	8.2	Quercetin
7	34.817	0.2	Unknown
	Total	100.0	

Figure 3. High performance liquid chromatography chromatogram of the methanolic extract of *A. graveolens* seeds.



3.2. Acute Toxicity:

Our findings indicated that the dose of 50 mg/kg of AGM did not result in any animal death or signs of toxicity throughout the experimentation period (Table 2).

Table 2: Extract effect on acute toxicity.

Parameters	CG	AGMG
Alertness	usual	usual
Restlessness	usual	usual
Grooming	usual	usual
Touch response	usual	usual
Pain response	usual	usual
Tremors	usual	usual
Writhing reflex	usual	usual
Salivation	usual	usual
Pupils	usual	usual
Urination	usual	usual
Food intake	usual	usual
Water intake	usual	usual
Convulsion	usual	usual
Writhing	usual	usual
Gripping	usual	usual
Skin color	usual	usual
Fur shedding/density	usual	usual
Corneal reflex	usual	usual
Mortality	no mortality	no mortality

CG: control group; AGMG: group received the methanolic extract of *A. graveolens* seeds.

3.3. Antimicrobial Activity Evaluation:

Blood cultures of the NCG (males and females) revealed an intense bacterial culture during the first four samples, followed by a slight decrease in the last sample. However, blood cultures of the PCG showed an intense bacterial culture in males and a slightly less intense bacterial culture in females on day D'0. A continuous decrease in bacterial intensity was observed in all specimens of the PCG across the rest of the experiment.

Observation of the blood cultures of the CSAG indicated an intense bacterial culture in both sexes in the first sample. In the males of this group, a significant decrease in the number of bacterial colonies was detected in the two subsequent blood samples (D'3 and D'5). In D'6 and D'7, the blood cultures were sterile. In the females of the group, blood cultures showed sterility from the second blood sample onward. The sterility of the blood cultures carried out for the CSAG from the second sample for females and the fourth sample for males suggests, when compared to the PCG, that the components of AGM are more powerful than the tested antibiotic (Table 3).

Numerous epidemiological investigations have demonstrated that the genus *Apium* contributes significantly to avoiding microbial proliferation thanks to its antibacterial and antifungal properties (Kooti and Daraei, 2017). The crude extracts of *A. graveolens* show notable bactericidal activity against several gram-positive, -negative, and fungal strains. It has been demonstrated that plant extracts' potency and their bioactive components, especially flavonoids, have antimicrobial properties (Al-Aboody, 2021).

Indeed, the outcomes seen here accord with those of Uddin et al. (2015), performed in vitro, which demonstrated that *A. graveolens* extracts had strong antimicrobial effects and exhibited good efficacy against *E. coli*, *S. aureus*, *S. typhi*, *B. subtilis*, and *P. aeruginosa*. Flavonoids, alkaloids, and saponins are phytoconstituents of *A. graveolens* extract that contribute to its antibacterial activity. Flavonoids' antibacterial effects can be attributed to a number of processes, including energy metabolism suppression, nucleic acid production, and cytoplasmic membrane function, while bacterial cell membrane permeability is correlated with saponins (Khotimah et al., 2020).

Due to its hydroxyl group's action on bacterial membranes, quercetin is a flavonoid that demonstrates antibacterial activity against a variety of gram-positive and gram-negative bacteria. Quercetin was found to be a potent antibacterial agent in vitro against isolates of *E. coli* that produced OXA-48 β -lactamase by lowering the minimum inhibitory concentrations of imipenem and piperacillin when used in combination (Majumdar and Mandal, 2024). By modulating the activity of adenosine triphosphate, this phytocomposite inhibits the growth of *E. coli* (Qi et al., 2022).

Moreover, the structural integrity of the bacterial cell wall and cell membrane was compromised by quercetin, which made these more permeable. The cell's endochylema contents were discharged, which altered adenosine triphosphate activity. In fact, quercetin impacted protein expression in the cell, reduced bacterial protein production, and ultimately caused cell lysis and death (Wang et al., 2018). In addition, quercetin breaks or modifies plasma membranes, prevents population intervention pathways, stops bacterial adhesion, and inhibits efflux pumps, which interrupt the synthesis of nucleic acids (Qi et al., 2022).

Studies conducted in vitro and in vivo have revealed that vitamin C works against clinical isolates of *E. coli* as an antibacterial and anti-biofilm agent (Hassuna et al., 2023).

The antibacterial action of sinapic acid against *E. coli* and *S. aureus* is substantial. It contributes to the suppression of the NorA efflux pump,

since it has the highest affinity for the protein NorA and forms meaningful interactions, including hydrogen bonds with tyrosine (Singh *et al.*, 2022).

Table 3: Detection of *E. coli* in blood cultures.

Group	Sex	D'0	D'3	D'5	D'6	D'7
NCG	Male	++++	++++	++++	++++	+++
	Female	++++	++++	++++	++++	+++
PCG	Male	++++	++	++	+	—
	Female	+++	++	++	+	—
CSAG	Male	++++	+	+	—	—
	Female	++++	—	—	—	—

++++: too numerous to count; +++: numerous; ++: moderate; +: low; —: sterile.

NCG: negative control group (infected); PCG: positive control group (infected; treated with antibiotics);

CSAG: infected group treated with the methanolic extract of *A. graveolens* seeds.

3.4. Histological Study:

The anatomopathological study of the ilea of the NCG in males and females indicated intense inflammation marked by an inflammatory infiltrate containing eosinophilic polynuclear leukocytes and lymphocytes, vascular congestion, and remodeling of lymph nodes, which reflects ileitis; this was probably a consequence of the induced intestinal infection. This could then be expected, through bacterial invasion, to translocate to target organs, such as the liver, spleen, and general blood circulation.

Microscopic examination of the ileum in rats from the PCG revealed an inflammatory infiltrate and vascular congestion in both sexes. In addition, the histological architecture of this group was modified by a well-marked cellular necrosis of the villi. These results show that the antibiotic had an oxidative effect, causing cell necrosis. Subsequently, it caused a modification in the architecture of the ileum by affecting the intestinal microbial flora and the immune system of the ileum in general, resulting in an imbalance and the persistence of inflammation. This led to other complications and pathologies.

Ileum histology of the CSAG, however, showed a normal and well-preserved morphological appearance similar to that of the neutral control group, with normal mucosa and epithelial tissue and well-preserved architecture and relief of the villi, as well as a normal chorion, seat of a slight infiltrate, which is normal in males, and no visible vascular congestion or necrotic remodeling in males or females, representing no inflammation. This appearance was more conspicuous than that of the PCG, which suggests, firstly, that the extract treated the infection and, secondly, that it protected the organ against lesions, destruction, and cellular necrosis. Indeed, it stimulated its functioning and its microbial flora by improving the immune system, fighting against the pathogen, treating inflammation, and fighting cellular oxidation (Figure 4).

Recent research has examined the anti-inflammatory potential of chemicals extracted from *Apium* plants (Al-Asmari *et al.*, 2017; Powanda and Rainsford, 2011; Vahidi *et al.*, 2019 and Ziyan *et al.*, 2007). One of these chemicals is quercetin, whose anti-inflammatory effect was demonstrated by its decreasing the production of inflammatory molecules such as nuclear factor-kappa B (NF- κ B), reactive C-protein, activator protein 1, mitogen-activated protein kinase, reactive nitric oxide synthase, and cyclooxygenase-2 (Aghababaei and Hadidi, 2023).

Moreover, due to the presence of vitamins, including vitamin C and vitamin A, *A. graveolens* can positively affect the immune system (Sowbhagya, 2014). A recent study demonstrated the antioxidant and anti-inflammatory qualities of ascorbic acid in treating urinary tract infections induced by *E. coli*, with significant increases in antioxidants (glutathione and total antioxidant capacity) and decreases in inflammatory mediators (malondialdehyde and NF- κ B) (Hassuna *et al.*, 2023). Furthermore, sinapic acid suppresses the signaling of activating transcription factor 2 protein and NF- κ B by targeting transforming growth factor beta-activated kinase 1 (Jang *et*

al., 2023).

These findings also align with the histological results obtained in the CSAG, where ileitis, the inflammation of the ileum, was not visible.

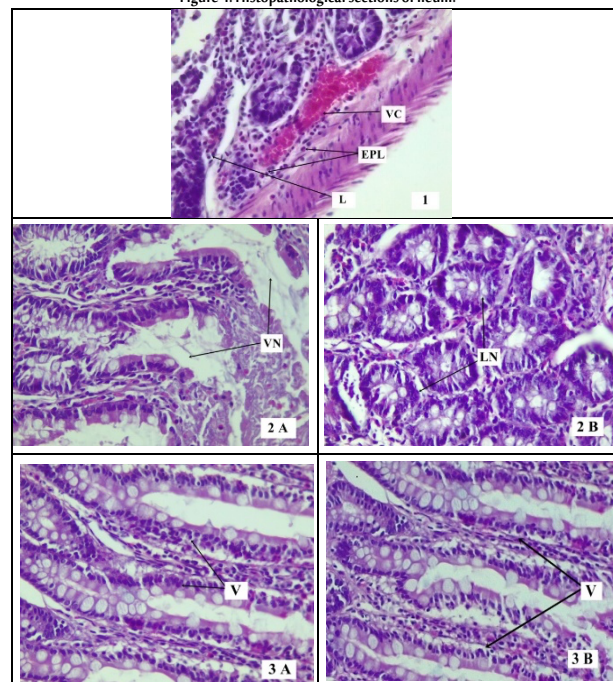
Plants of the genus *Apium* are rich in flavonoids and phenolic components, which are principally responsible for antioxidant activity. Numerous studies have been performed to demonstrate that the seeds, roots, and leaves of *Apium* plants possess antioxidant capacities both in vitro and in vivo (Al-Asmari *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2020). Recent investigations have revealed that celery leaves, as compared to petioles, are an excellent source of natural antioxidants and free radical scavengers (Liu *et al.*, 2020). Flavonoids and phenolic chemicals found in celery extract prevent reactive oxygen species (ROS) from being produced during inflammation (Hussain *et al.*, 2016).

Quercetin is the most potent natural antioxidant. It has been shown that quercetin exhibits antioxidant properties as an ROS scavenger (Aghababaei and Hadidi, 2023). By controlling glutathione levels, it can strengthen the body's antioxidant systems (Qi *et al.*, 2022). Furthermore, quercetin can reduce oxidative stress in A549 cells by modifying the expression of genes linked to antioxidants (Qi *et al.*, 2022).

In addition to ascorbic acid, a reducing agent that may decrease and neutralize ROS, including hydrogen peroxide, sinapic acid is a promising antioxidant that efficiently reduces oxidative stress indicators in plasma and tissues while increasing non-enzymatic antioxidants in plasma (Nithya and Subramanian, 2017).

Such data explain the absence of cellular necrosis, the preservation of the villus structure, and the well-maintained architecture of the ileum in the CSAG. They thus confirm the antioxidant effect of this extract.

Figure 4: Histopathological sections of ileum.



(1) Negative control group (infected); (2) positive control group (infected; treated with antibiotics), (A) male; (B) female; (3) infected group treated with the methanolic extract of *A. graveolens* seeds, (A) male; (B) female (Hematoxylin and eosin staining x 100). VC: vascular congestion; L: lymphocytes; EPL: eosinophilic polynuclear leukocytes; VN: villi necrosis; V: villi; LN: lymphatic nodes.

4. Conclusion

This study revealed that the methanolic extract of *A. graveolens* seeds was a rich source of various bioactive molecules (sinapic acid

[49.9%], ascorbic acid [25.4%], butylated hydroxyanisole acid [6.1%], and quercetin [8.2%]). *A. graveolens* seed extract harvested from western Algeria was found to be completely safe and non-toxic at the dose of 50 mg/kg. Furthermore, the in vivo study showed that this extract was 100% effective in treating *E. coli*-induced intestinal infection in the treated animals.

The efficiency of this extract could be associated with the various phytochemicals found in the plant. This result is confirmed and validated by the application of this plant in treating various microbial infections in traditional medicine. *Apium graveolens* is an antimicrobial agent that could be used as an antibiotic or a natural antimicrobial ingredient in the antibiotic industry. This plant also possesses anti-inflammatory and antioxidant properties, which qualify it as an excellent therapeutic substance.

This study suggests that future research should be designed to investigate the effect of other extraction solvents and techniques on the phytochemical composition of this plant and evaluate its antimicrobial activity in vitro and in vivo in treating infections and combating antibiotic resistance. Additionally, clinical trials should be devised with large sample numbers and extended follow-up periods to explore the extract's applicability and acquire relevant clinical data, including toxicity, to evaluate its specific therapeutic dosage and improve its application in patients.

Biographies

Imane Abdelsadok

Bioconversion, Microbiological Engineering, and Health Safety Laboratory, Department of Biology, Faculty of Nature and Life Sciences, Mustapha Stambouli University, Mascara, Algeria, 00213777568478, imane.abdelsadok@univ-mascara.dz

Imane is an Algerian PhD student in the field of Biological Sciences in the Bioconversion, Microbiological Engineering, and Health Safety Laboratory, Department of Biology, Faculty of Nature and Life Sciences, Mustapha Stambouli University, Mascara. She is a biological engineer who graduated from Abdelhamid Ibn Badis University of Mostaganem, Algeria, and earned her master's degree in Pharmacognosy and Phytotherapy from the same university in 2017. Her research interests include natural substances and biological activities.

ORCID ID: 0009-0005-9362-5687.

Karima Oulderyou

Bioconversion, Microbiological Engineering, and Health Safety Laboratory, Department of Biology, Faculty of Nature and Life Sciences, Mustapha Stambouli University, Mascara, Algeria, 213663971364, mhanine11@yahoo.fr

Dr. Oulderyou is an Algerian lecturer who obtained her Ph.D. in Biology from Mustapha Stambouli University, Mascara, Algeria, in 2016. She has been a member of the research staff of the Laboratory of Bioconversion, Microbiological Engineering, and Health Safety at Mascara University since 2012. Her research focuses on medicinal plants. She has published many articles in highly regarded journals and has participated in conferences in several countries, including Morocco, Tunisia, Spain, and Algeria.

ORCID ID: 0000-0003-0431-603X.

Boumediene Meddah

Bioconversion, Microbiological Engineering, and Health Safety Laboratory, Department of Biology, Faculty of Nature and Life Sciences, Mustapha Stambouli University, Mascara, Algeria, 213771757063, meddah19@yahoo.fr

Prof. Meddah earned his Ph.D. in Clinical Chemistry in the Faculty of Pharmacy at the University of Picardie Jules Verne, France. In 1999, he started as an Assistant in Clinical Pharmacy at the same university. He was recruited as a Professor of Biochemistry at the University of Mascara, Algeria, in 2000, a post he still occupies. Since 2011, he has

led the research team at the Bioconversion, Microbiological Engineering, and Health Safety Laboratory. His research focuses on the valorization of natural substances and their therapeutic formulation.

ORCID ID: 0000-0002-6837-3458.

Pascal Sonnet

Infectious Agents, Resistance, and Chemotherapy Laboratory UR 4294, Faculty of Pharmacy, University of Picardie Jules Verne, Amiens, France, 033322827478, pascal.sonnet@u-picardie.fr

Prof. Sonnet graduated from Caen University in 1997 with a Ph.D. in Medicinal Chemistry. From 1997 to 1998, he worked as a Postdoctoral Research Assistant in Synthetic Organic Chemistry at Montreal University. In 1998, he started as an Assistant Professor of Medicinal Chemistry at the UPJV Faculty of Pharmacy. In 2004, he was promoted to professor. He has led the AGIR research team since 2018. His research area is the development of antibacterial and antimalarial medicines.

ORCID ID: 0000-0003-0118-9151.

Acknowledgements

The authors wish to thank all the individuals and institutions who made this study possible.

References

- Aghababaei, F. and Hadidi, M. (2023). Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceuticals*, **16**(7), 1020. DOI: 10.3390/ph16071020
- Al-Aboody, M.S. (2021). Cytotoxic, antioxidant, and antimicrobial activities of Celery (*Apium graveolens* L.). *Bioinformation*, **17**(1), 147. DOI: 10.6026/97320630017147
- Al-Asmari, A.K., Athar, M.T. and Kadasah, S.G. (2017). An updated phytopharmacological review on medicinal plant of Arab region: *Apium graveolens* linn. *Pharmacognosy Reviews*, **11**(21), 13. DOI: 10.4103/phrev.phrev_35_16
- Chouikh, A., Rebiai, A., Aref, M., Heded, M., Adjal, E.H. and Alia, F. (2020). Effects of extraction methods on total polyphenols, free radical scavenging and antibacterial activity of crude extracts of *Cleome arabica* L. growing in Oued Souf region. *Algerian Journal of Biosciences*, **1**(1), 14–7. DOI: 10.5281/zenodo.4051407
- Burdejova, L., Tobolkova, B., Polovka, M. and Neugebauerova, J. (2023). Differentiation of medicinal plants according to solvents, processing, origin, and season by means of multivariate analysis of spectroscopic and liquid chromatography data. *Molecules*, **28**(10), 4075. DOI: 10.3390/molecules28104075
- Chaudhry, F., Ahmad, M.L., Hayat, Z., Ranjha, M.M.A.N., Chaudhry, K., Elboughdiri, N. and Uddin, J. (2022). Extraction and evaluation of the antimicrobial activity of polyphenols from banana peels employing different extraction techniques. *Separations*, **9**(7), 165. DOI: 10.3390/separations9070165
- Cheng, J., Liu, Y., Li, S., Pu, K., Yang, L. and Tan, L. (2024). Incidence of and Risk Factors for Third-Generation Cephalosporin-Resistant *Escherichia coli* Bloodstream Infections in Children. *Infection and Drug Resistance*, **17**(n/a), 543–50. DOI: 10.2147/IDR.S449731
- Edziri, H., Ammar, S., Souad, L., Mahjoub, M.A., Mastouri, M., Aouni, M. and Verschaeve, L. (2012). In vitro evaluation of antimicrobial and antioxidant activities of some Tunisian vegetables. *South African Journal of Botany*, **78**(n/a), 252–6. DOI: 10.1016/j.sajb.2011.09.012
- ElNaker, N.A., Daou, M., Ochsenkühn, M.A., Amin, S.A., Yousef, A.F. and Yousef, L.F. (2021). A metabolomics approach to evaluate the effect of lyophilization versus oven drying on the chemical composition of plant extracts. *Scientific Reports*, **11**(1), 22679. DOI: 10.1038/s41598-021-02158-6
- Ghoname, E.S.A., Hassan, D. and Hammad, E.M. (2023). Antimicrobial Activity of Dill Seeds and Celery Seeds on Beef Burger. *European Journal of Nutrition and Food Safety*, **15**(9), 106–17. DOI: 10.9734/ejnf/2023/v15i91339
- Hassuna, N.A., Rabie, E.M., Mahd, W.K.M., Refaie, M.M., Yousef, R.K.M. and Abdelraheem, W.M. (2023). Antibacterial effect of vitamin C against uropathogenic *E. coli* in vitro and in vivo. *BMC*

- Microbiology*, **23**(1), 112. DOI:10.1186/s12866-023-02856-3
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M.C. and Rahu, N. (2016). Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2016**(1), 7432797. DOI:10.1155/2016/7432797
- Jang, S., Kim, S., So, B.R., Kim, Y., Kim, C.K., Lee, J.J. and Jung, S.K. (2023). Sinapic acid alleviates inflammatory bowel disease (IBD) through localization of tight junction proteins by direct binding to TAK1 and improves intestinal microbiota. *Frontiers in Pharmacology*, **14**(n/a), 1217111. DOI:10.3389/fphar.2023.1217111
- Khalil, A., Nawaz, H., Ghania, J.B., Rehman, R. and Nadeem, F. (2015). Value added products, chemical constituents and medicinal uses of celery (*Apium graveolens* L.)—A review. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, **8**(2015), 40–48.
- Khotimah, H., Diyantoro, D.W.I. and Sundari, A.S. (2020). Screening in vitro antimicrobial activity of celery (*Apium graveolens*) against *Staphylococcus* Sp. *Malays. J. Med. Health Sci*, **16**(n/a), 72–77.
- Kim, M.A., Lee, H.J., Bae, H.G., Yang, S.O., Lee, H.J. and Kim, M.J. (2021). Metabolite analysis and anti-obesity effects of celery seed in 3T3-L1 adipocytes. *Food Science and Biotechnology*, **30**(n/a), 277–86. DOI:10.1007/s10068-020-00866-9
- Kolesnichenko, S.I., Lavrinenko, A.V. and Akhmaltdinova, L.L. (2021). Bloodstream infection etiology among children and adults. *International Journal of Microbiology*, **2021**(1), 6657134. DOI:10.1155/2021/6657134
- Kooti, W. and Daraei, N. (2017). A review of the antioxidant activity of celery (*Apium graveolens* L.). *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, **22**(4), 1029–34. DOI:10.1177/2156587217717415
- Liu, D.K., Xu, C.C., Zhang, L., Ma, H., Chen, X.J., Sui, Y.C. and Zhang, H.Z. (2020). Evaluation of bioactive components and antioxidant capacity of four celery (*Apium graveolens* L.) leaves and petioles. *International Journal of Food Properties*, **23**(1), 1097–109. DOI:10.1080/10942912.2020.1778027
- Majumdar, G. and Mandal, S. (2024). Evaluation of broad-spectrum antibacterial efficacy of quercetin by molecular docking, molecular dynamics simulation and in vitro studies. *Chemical Physics Impact*, **8**(n/a), 100501. DOI: 10.1016/j.chphi.2024.100501
- Malhotra, S.K. (2006). *Celery*. In Handbook of Herbs and Spices, 3rd ed., Elsevier, Amsterdam, The Netherlands.
- Malhotra, S.K. (2012). *Celery*. In Handbook of Herbs and Spices, 2nd ed., Sawston, UK.
- Mezeyova, I., Hegedúsová, A., Mezey, J., Šlosár, M. and Farkaš, J. (2018). Evaluation of quantitative and qualitative characteristics of selected celery (*Apium graveolens* var. dulce) varieties in the context of juices production. *Potravinárstvo*, **12**(1), 173–9. DOI: 10.5219/883
- Minaian, M., Ghanadian, S.M. and Hossaini, M. (2021). Protective effect of *Apium graveolens* L. (Celery) seeds extracts and luteolin on acetic acid-induced colitis in rats. *International Journal of Preventive Medicine*, **12**(1), 100. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_651_20
- Nithya, R. and Subramanian, S. (2017). Antioxidant properties of sinapic acid: In vitro and in vivo approach. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **10**(6), 255. DOI:10.22159/ajpcr.2017.v10i6.18263
- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) (2008). *Repeated Dose Oral Toxicity Test Method*. OECD Guidelines for Testing of Chemicals. Paris, France: OECD.
- Penna, C., Marino, S., Vivot, E., Cruaños, M.C., Muñoz, J.D.D., Cruaños, J. and Martino, V. (2001). Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastianiabrasiensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, **77**(1), 37–40. DOI: 10.1016/s0378-8741(01)00266-5
- Pokharel, P., Dhakal, S. and Dozois, C.M. (2023). The diversity of *Escherichia coli* pathotypes and vaccination strategies against this versatile bacterial pathogen. *Microorganisms*, **11**(2), 344. DOI: 10.3390/microorganisms11020344
- Powanda, M.C. and Rainsford, K.D. (2011). A toxicological investigation of a celery seed extract having anti-inflammatory activity. *Inflammopharmacology*, **19**(4), 227–33. DOI:10.1007/s10787-010-0049-1
- Prakoso, Y.A., Rini, C.S., Rahayu, A., Sigit, M. and Widhowati, D. (2020). Celery (*Apium graveolens*) as a potential antibacterial agent and its effect on cytokeratin-17 and other healing promoters in skin wounds infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Veterinary World*, **13**(5), 865. DOI: 10.14202/vetworld.2020.865-871
- Qi, W., Qi, W., Xiong, D. and Long, M. (2022). Quercetin: Its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy. *Molecules*, **27**(19), 6545. DOI: 10.3390/molecules27196545
- Rani, P. and Khullar, N. (2004). Antimicrobial evaluation of some medicinal plants for their anti-enteric potential against multi-drug resistant salmonella typhi. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, **18**(8), 670–3. DOI: 10.1002/ptr.1522
- Roslon, W., Osinska, E. and Gajc-Wolska, J. (2009, April). The influence of raw material stabilization on the quality of celery (*Apium graveolens* L.) leaves. In *VI International Postharvest Symposium* **877**(n/a), 201–8. DOI:10.17660/ActaHortic.2010.877.20
- Salehi, B., Venditti, A., Frezza, C., Yücepete, A., Altıntaş, Ü., Uluata, S. and Sharifi-Rad, J. (2019). Apium plants: Beyond simple food and phytopharmacological applications. *Applied Sciences*, **9**(17), 3547. DOI: 10.3390/app9173547
- Singh, K., Cooposamy, R.M., Gumed, N.J. and Sabiu, S. (2022). Computational insights and in vitro validation of antibacterial potential of shikimate pathway-derived phenolic acids as NorA efflux pump inhibitors. *Molecules*, **27**(8), 2601. DOI: 10.3390/molecules27082601
- Sorour, M.A., Hassanen, N.H. and Ahmed, M.H. (2015). Natural antioxidant changes in fresh and dried celery (*Apium graveolens*). *Am. J. Energy Eng*, **3**(2-1), 12–6. DOI:10.11648/j.ajee.s.2015030201.13
- Sowbhagya, H.B. (2014). Chemistry, technology, and nutraceutical functions of celery (*Apium graveolens* L.): An overview. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **54**(3), 389–98. DOI:10.1080/10408398.2011.586740
- Uddin, Z., Shad, A.A., Bakht, J., Ullah, I. and Jan, S. (2015). In vitro antimicrobial, antioxidant activity and phytochemical screening of *Apium graveolens*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **28**(5), 1699–704.
- Vahidi, A., Ebrahim Rezvani, M., Ramezani, V., Boroumand, M. and Jahani, Y. (2019). Evaluation of anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of *Apium graveolens* L. roots extract in mice. *Research Journal of Pharmacognosy*, **6**(3), 69–75. DOI:10.22127/rjp.2019.89467
- Wang, S., Yao, J., Zhou, B., Yang, J., Chaudry, M.T., Wang, M. and Yin, W. (2018). Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative in vivo and its antibacterial mechanism in vitro. *Journal of Food Protection*, **81**(1), 68–78. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-17-214
- Xiao, S., Tang, C., Zeng, Q., Xue, Y., Chen, Q., Chen, E. and Han, L. (2022). Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of *Escherichia coli* from bloodstream infection in Shanghai, China, 2016–2019. *Frontiers in Medicine*, **8**(n/a), 803837. DOI: 10.3389/fmed.2021.803837
- Yunana, B.T., Guiyi, J.C. and Bukar, B.B. (2018). In vitro and in vivo evaluation of antibacterial activity of *Bridelia ferruginea* extracts on some clinical isolates. *The Journal of Phytopharmacology*, **7**(4), 392–8. DOI: 10.31254/phyto.2018.7407
- Ziyan, L., Yongmei, Z., Nan, Z., Ning, T. and Baolin, L. (2007). Evaluation of the anti-inflammatory activity of luteolin in experimental animal models. *Planta Medica*, **73**(3), 221–6. DOI:10.1055/s-2007-967122