

AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

En vue de l'obtention du **DOCTORAT EN SCIENCES**

Le Doyen de la Faculté des Sciences de Tétouan annonce que

Monsieur **BELMEHDI Omar** soutiendra une thèse intitulée

Étude des activités antibactérienne et antioxydante de la propolis du Maroc et évaluation du potentiel synergique antibactérien de son effet combiné avec les antibiotiques ou l'huile essentielle d'organ

Discipline: Biologie

Spécialité : Biotechnologies et Microbiologie Appliquée

Salle des soutenances, Faculté des Sciences de Tétouan

Le 16 Juillet 2022 à 10h00

Devant le jury composé de:

Pr. Mohamed IDAOMAR	Faculté des Sciences, Tétouan	Président
Pr. Rajaa CHAHBOUNE	Faculté de Médecine, Tanger	Rapporteur
Pr. Hikmate ABRIQUEL HAYANI	Université de Jaén, Espagne	Rapporteur
Pr. Nadia SKALI SENHAJI	Faculté des Sciences, Tétouan	Rapporteur
Pr. El Ouardy KHAY	Faculté des Sciences, Tétouan	Examineur
Pr. Abdelhakim BOUYAHYA	Faculté des Sciences, Rabat	Invité
Pr. Jamal ABRINI	Faculté des Sciences, Tétouan	Directeur

Résumé

Actuellement, les maladies infectieuses dues aux bactéries multirésistantes continuent d'augmenter dans le monde. *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline est un exemple de ces agents pathogènes. C'est un pathogène humain commensal responsable de plusieurs maladies infectieuses, dont les infections nosocomiales. Sa propagation rapide et sa capacité à résister aux conditions environnementales en font une menace sérieuse pour la santé publique. Par ailleurs, le stress oxydatif est un problème majeur de santé publique dans le monde. Il est en effet à l'origine de plusieurs maladies complexes graves tels que le cancer, le diabète et le vieillissement. Parallèlement, les antibiotiques et les antioxydants synthétiques ont déjà commencé à perdre leurs efficacités. Pour faire face à ces problèmes, les produits naturels riches en composés bioactifs, comme la propolis, sont devenus des substances alternatives prometteuses. L'objectif de cette étude est de déterminer la composition chimique des extraits éthanoliques de la propolis (EEPs) collectés au Maroc et d'étudier leurs activités antibactériennes et antioxydantes, puis d'évaluer l'éventuelle interaction synergique possible entre la propolis et certains agents antibactériens (tels que les huiles essentielles et les antibiotiques), afin d'obtenir un effet accru à faible concentration de la propolis. En plus, nous avons étudié, *in vitro*, l'effet antibactérien combiné de l'extrait de propolis et de l'huile essentielle d'*Origanum compactum* (HEOC) contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), afin de construire un modèle mathématique prédictif de cet effet. L'analyse de la composition chimique nous a permis d'identifier 114 molécules. Les molécules identifiées appartiennent principalement à la famille des flavonoïdes et plusieurs d'entre elles sont des glycosides flavonoïdes. Les extraits ont montré une forte activité antibactérienne. Les zones d'inhibition varient de 10 à 22,5 mm, et les valeurs de CMI vont de 0,15 à > 5 mg/mL, tandis que les valeurs de CMB fluctuent entre 1,25 et > 5 mg/mL. L'activité antioxydante est relativement forte par rapport aux témoins positifs, avec une IC₅₀ variant de 67,61 à 140,04 µg/mL contre le radical libre DPPH, et une activité antioxydante relative qui varie de 68,40 à 100,92, déterminée par le test de blanchiment du β-carotène. Ces propriétés antioxydantes semblent être liées à la composition chimique des extraits. D'autre part, la combinaison d'extraits de propolis avec d'autres agents antibactériens a montré trois types d'interactions moléculaires (synergie, synergie partielle, et additive) avec des valeurs d'indice de concentration inhibitrice fractionnaire (FICI) qui varient de 0,18 à 1. En effet, nous avons obtenu un effet synergique à la fois pour les huiles essentielles que pour les antibiotiques avec un indice FICI < 0,5. Cependant, aucun effet antagoniste n'a été observé. Concernant l'étude de la cinétique de croissance, l'EEP et HEOC ont montré une réduction significative du taux de croissance du SARM en fonction de leur concentration. Par ailleurs, la combinaison de l'EEP et de HEOC a montré une forte interaction synergique traduite par la réduction du taux de croissance et confirmée par la méthodologie de surface de réponse (RSM). A partir des résultats obtenus, un modèle mathématique décrivant la croissance du SARM en présence d'EEP et de HEOC a été généré. En effet, ce modèle confirme l'interaction synergique entre EEP et HEOC. Ces résultats montrent que la propolis est une source prometteuse de molécules bioactives d'intérêt médical pour traiter les infections bactériennes et/ou améliorer l'action des antibiotiques. De plus, la combinaison d'extrait de propolis et d'HE d'*O. compactum* serait une approche intéressante pour contrôler les infections à SARM.

Mots clés : Propolis ; flavonoïdes ; activité antibactérienne ; activité antioxydante ; huiles essentielles ; antibiotiques ; *Origanum compactum* ; effet synergique ; modélisation mathématique.