



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologique

Spécialité : Toxicologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Analyse *in vitro* de l'interaction synergique entre les extraits de *Thymus vulgaris* et *Ocimum basilicum* et les antibiotiques sur des bactéries pathogènes présentant un phénotype de résistance multidrogue (MDR)

Présenté par : ACHI Rahma

Le : 24/06/2024

BOULATIKA Lina-nihed

Jury d'évaluation :

Président : Mme. AMEDDAH Souad (Prof- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Mme. KARA ALI Wahiba (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): Mme. DEKDOUK Nadia (MCB- U Batna 2).

Mme. ZAOUI Heyem (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2024 – 2025**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

*Nous remercions tout particulièrement Mme **Kara Ali Wahiba**, notre encadrante, pour sa disponibilité, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de ce travail. Son expertise et sa rigueur nous ont permis de progresser et de mener ce projet à bien.*

*Nous souhaitons également remercier Mme **Barhouchi Badra** pour leur soutien, leur écoute et les échanges enrichissants*

*Nos remerciements vont également aux ingénieurs Mme **Rayene** et M. **Zakaria**, et l'équipe de Centre de Recherches en Sciences Pharmaceutiques (CRSP) pour leur accueil chaleureux, leur collaboration et l'accès aux ressources nécessaires à cette étude.*

Lyna& Rahma

Dédicace

Je dédie ce travail à Allah, source de toute sagesse et de toute force.

A moi-même, pour n'avoir pas abandonné malgré les tempêtes.

Et ma chère famille, source inépuisable de motivation.

*À mes parents, pour leur foi en moi, ma jumelle **Nada** et ma petite **Oumnia Farah**.*

Et l'âme de ma grand-mère

*À mon binôme **Lyna Nihed**, pour leur écoute coopération et leur bienveillance.*

Pour tous les défis qui me tenais sur mon parcours ; et tous ceux qui m'ont mis des barrières.

Aux épreuves qui m'ont mis à la terre, et à la force qui m'a permis de me relever.

Cette réussite est aussi la vôtre

Rahma.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour avec un cœur débordant de gratitude et d'émotion

*À ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, son amour
a fait de moi ce que je suis aujourd'hui*

*Particulièrement aux deux êtres les plus chers au monde, ma mère **Amel** dont
l'amour et le soutien ont été mon refuge inestimable*

*Et mon père **Abd El-Hafid**, ma force qui m'a toujours soutenu et porté*

*A **Baba Toufik** et **Hadja Mama Kika**, mes grands-parents adorés, qui ont
veillé sur moi depuis ma tendre enfance avec une tendresse infinie,*

*Merci de m'avoir insufflé la sagesse et la patience .Que Dieu les préserve en
bonne santé et leur procure une longue vie*

*A mes chers Oncle : **Ahmed, Samir** et **Khali el HADJ Mehdi**, votre présence
et vos encouragements ont été une source précieuse d'inspiration.*

*A **Maïssa Djoumana**, ma seule et unique sœur, ma confidente, mon éclat de
lumière dans les moments de doute, je te remercie de toujours croire en moi*

A mes adorables cousins et cousines

*A mon Grand-père **Abdelhamid** à titre posthume*

*A mes meilleures amies qui ont rempli mon parcours de rires, de réconfort et
de souvenirs inoubliables, votre amitié est un trésor que je chéris
profondément*

*A mon binôme **Achi Rahma** avec qui j'ai partagé chaque défi et chaque
victoire, merci pour cette aventure*

*Cette réussite n'est pas seulement la mienne, elle est la vôtre aussi, car
chacun de vous a laissé une empreinte indélébile sur mon chemin.*

Merci du profond du cœur.

Lyra Nihed

Sommaire

Remerciement	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	

Sommaire

Introduction.....	1
<i>Introduction :</i>	2
Chapitre I :Revue Bibliographique	4
I. Les antibiotiques	5
I.1. Définition	5
I.2. Classification.....	5
I.3. Mécanismes d'action des antibiotiques	5
I.3.1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.....	6
I.3.2. Altération de la membrane cytoplasmique.....	6
I.3.3. Inhibition de la synthèse des protéines.....	6
I.3.4. Inhibition de la réplication ou de la transcription de l'ADN/ARN.....	7
I.3.5. Inhibition du métabolisme bactérien.....	7
I.4. Spectre d'activité.....	7
I.4.1. Spectre étroit.....	8
I.4.2. Spectre large.....	8
I.4.3. Spectre étendu (ou ultra-large).....	8
I.5. Effets indésirables des antibiotiques.....	8
I.5.1. Réactions allergique.....	9
I.5.2. Troubles gastro-intestinaux.....	9
I.5.3. Neurotoxicité.....	9
I.5.4. Phototoxicité.....	9
I.5.5. Tendinopathies.....	9
II. La résistance bactérienne : une menace croissante et multidimensionnelle en thérapeutique anti-infectieuse	10
II.1. Evolution historique de la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	10
II.2. Définition de la résistance bactérienne.....	12
II.3. Types de résistance bactérienne aux antibiotiques.....	12
II.3.1. Résistance naturelle.....	12
II.3.2. Résistance acquise.....	12
II.4. Facteurs responsables de la résistance aux antibiotiques	13
II.5. Aspects génétiques de la résistance bactérienne.....	14

II.5.1. Résistance d'origine chromosomique.....	14
II.5.2. Résistance d'origine extra chromosomique.....	15
II.6. Mécanismes de résistances aux antibiotiques.....	16
II.6.1. Inactivation enzymatique des antibiotiques.....	16
II.6.2. Altération de la cible moléculaire.....	17
II.6.3. Diminution de la perméabilité membranaire.....	17
II.6.4. Efflux actif des antibiotiques.....	17
III. Stratégies innovantes pour restaurer l'efficacité des antibiotiques face à l'antibiorésistance.....	18
III.1. Les potentialisateurs antibiotiques naturels.....	18
III.2. Les potentialisateurs antibiotiques synthétiques.....	19
IV. Les plantes étudiées.....	20
IV.1. <i>Ocimum basilicum</i>	20
IV.1. 1. Description botanique.....	20
IV.1. 2. Répartition géographique.....	21
IV.1. 3. Classification botanique.....	21
IV.1. 4. Substances bioactives.....	21
IV.1.5. Propriétés biologiques.....	22
IV.1.6. Utilisation en médecine traditionnelle.....	22
IV.2. <i>Thymus vulgaris</i> L.....	23
IV.2.1. Caractéristiques botaniques.....	23
IV.2.2. Répartition géographique.....	23
IV.2.3. Classification botanique.....	23
IV.2.4. Composés bioactifs.....	24
IV.2.5. Activités biologiques.....	24
IV.2.6. Usages en médecine traditionnelle.....	25
V. Polyphénols et flavonoïdes : diversité, fonctions et intérêts thérapeutique.....	25
V.1. Introduction générale sur les polyphénols.....	25
V.2. Définition des flavonoïdes.....	26
V.3. Structure et classification des flavonoïdes.....	26
V.4. Répartition et rôle des flavonoïdes dans les plantes.....	27
V.5. Propriétés thérapeutiques des flavonoïdes.....	27
V.5.1. Activité antioxydante.....	27
V.5.2. Activité anti-inflammatoire.....	28
V.5.3. Modulation de la résistance aux antibiotiques.....	28
VI. Souches bactériennes étudiées.....	28
VI. 1. <i>Staphylococcus aureus</i>	28
VI.2. <i>Pseudomonas spp.</i>	29
VI.3. <i>Escherichia coli</i>	29

VI.4. <i>Bacillus cereus</i>	29
VI.5. <i>Klebsiella spp.</i>	30
Chapitre II :Matériels et Méthodes	31
I.Matériels.....	32
I.1.Matériel biologique	32
I.1.1. Plantes médicinales.....	32
I.1.2. Souches bactériennes.....	32
I.1.3. Les antibiotiques utilisés.....	33
I.2. Réactifs chimiques.....	33
II. Méthodes.....	34
II.1. Préparation de l'extrait des flavonoïdes totaux.....	34
II.2. Screening phytochimique	36
II.3. Etude quantitative	37
II. 3.1. Dosage des flavonoïdes	37
II.3.2. Dosage des polyphénols totaux	38
II.4. Etude qualitative (Chromatographie sur couche mince)	39
II.4.1. Protocole de la CCM sur gel de silice.....	39
II.4.2. Calcul du rapport frontal (Rf).....	39
II.5. Évaluation de l'effet inhibiteur des flavonoïdes totaux des extraits de <i>T.vulgaris</i> et <i>O.basilicum</i> contre la résistance aux antibiotiques – Méthode des disques	40
II.5.1. Milieu de culture	40
II.5.2. Préparation de l'inoculum.....	40
II.5.3. Ensemencement.....	40
II.5.4. Préparation des disques.....	41
II.5.5. Incubation et lecture.....	41
II.5.6. Critères d'évaluation de diamètres d'inhibition et de typologie des interactions synergiques.....	41
II.6. Analyse statistique.....	42
Chapitre III : Résultats et discussion	43
I. Rendement d'extraction des flavonoïdes totaux	44
II. Screening phytochimique	45
III. Etude quantitative	47
III. 1. Dosage des flavonoïdes.....	47
III.2. Dosage des polyphénols.....	48
III.3. Analyse chromatographique des flavonoïdes par CCM.....	50
III.4. Résultats de l'effet des flavonoïdes totaux des extraits de <i>T.vulgaris</i> et <i>O.basilicum</i> contre la résistance aux antibiotiques – Méthode des disques	52
III.5. Étude de l'interaction entre les extraits flavonoïdiques (EFTTV, EFTOB) et les antibiotiques sur des souches bactériennes sensibles	54

Conclusion et perspectives	60
Références bibliographique	63
Résumé.....	74
Abstract.....	75
ملخص.....	76

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
AcrAB-TolC	Système d'efflux AcrAB-TolC (pompe à efflux bactérienne)
AMEs	Enzymes modifiant les aminosides (Aminoglycoside-Modifying Enzymes)
ATB	Antibiotique
B. cereus	Bacillus cereus
CCM	Chromatographie sur couche mince
DMSO	Diméthylsulfoxyde
ADN	Acide désoxyribonucléique
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EFTTV	Extrait de flavonoïdes totaux de <i>Thymus vulgaris</i>
EFTOB	Extrait de flavonoïdes totaux de <i>Ocimum basilicum</i>
FTTV	Flavonoïdes totaux de <i>Thymus vulgaris</i>
FTOB	Flavonoïdes totaux de <i>Ocimum basilicum</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
MDR	Multi Drogue résistante
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline (Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
PBPs	Protéines liant la pénicilline (Penicillin-Binding Proteins)
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PTTV	Polyphénols totaux de <i>Thymus vulgaris</i>
PTOB	Polyphénols totaux de <i>Ocimum basilicum</i>
Rf	Rapport frontal
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline

<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SD	Écart-type (Standard Deviation)
ZI	Zone d'inhibition

Liste des figures

Figure 1. Schéma illustrant les cinqs mécanismes d'action des antibiotiques sur une cellule bactérienne	7
Figure 2. Mécanismes d'acquisition de résistance chez les bactéries (Transfert horizontal de gene).	16
Figure 3. Cibles et mécanismes de résistance des antibiotiques.	18
Figure 4. Aspect morphologique du genre <i>Ocimum basilicum</i>	20
Figure 5. Aspect morphologique du genre <i>Thym vulgaris</i>	23
Figure 6 . Enchainement de base des flavonoides -noyau FLAVONE-	26
Figure 7. Etapes d'extraction des flavonoides totaux	35
Figure 8. Courbe d'étalonnage de la quercétine	37
Figure 9. Courbe d'etalonnage d'acide gallique.....	38
Figure 10. Le pourcentage de rendement EFTTV et EFTOB	44
Figure 11. Teneur en flavonoides totaux (exprimée en mg EQ/g d'extrait sec mg EQ/g) dans les EFTTV et l'EFTOB.....	48
Figure 12. Teneur en polyphénols totaux (exprimée en mg EQ/g d'extrait sec mg EQ/g) dans les EFTTV et EVTOB	48
Figure13. Photo du résultat de l'effet additif de l'EFTTV et Oxytétracycline sur des bactéries.....	56
Figure14. Photo du résultat de l'effet synergie totale de EFTOB et Enrofloxacin sur des bactéries.....	57

Liste des tableaux

Tableau 1. Tableau synthétique des principales familles chimique des antibiotiques	5
Tableau 2. Types de spectre d'activité.	8
Tableau 3. Effets indésirables selon la classe	10
Tableau 4. évolution historiques de l'emergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques.	11
Tableau 5. Causes de l'antibio-résistance	14
Tableau 6. Principaux niveaux taxonomiques d' <i>Ocimum basilicum</i> L.	21
Tableau 7. Substances bioactives présentes dans l'espèce <i>Ocimum basilicum</i> L.	22
Tableau 8 . Principaux niveaux taxonomiques de <i>Thymus vulgaris</i> L.	24
Tableau 9 . Substances bioactives présentes dans l'espèce <i>Thymus vulgaris</i> L.	24
Tableau 10 . Classification des principales sous-classes des flavonoides.	27
Tableau 11. Les espèces bacteriennes testées	33
Tableau 12. Le Screening phytochimique des différentes classes de flavonoides.....	36
Tableau 13. Résultats de screening phytochimique des EFTTV et EFTOB	46
Tableau 14. Caractéristiques chromatographiques des flavonoides d'EFTTV.....	50
Tableau 15. Caractéristiques chromatographiques des flavonoides d'EFTOB.....	51
Tableau 16. Effet des extraits de flavonoïdes totaux (EFTTV et EFTOB) sur les souches résistantes.....	52
Tableau 17. Effets combinés de l' EFTTV et des antibiotiques sur des souches bactériennes sensibles.....	55
Tableau 18. Effets combinés de l' EFTOB et des antibiotiques sur des souches bactériennes sensibles.....	56

Introduction

Introduction :

Les antibiotiques représentent l'une des avancées les plus déterminantes de la médecine moderne au XXe siècle. Leur introduction a permis de maîtriser efficacement de nombreuses infections bactériennes, contribuant ainsi à une réduction significative de la mortalité (Ziai, 2014) (WHO, 2023). Cependant, après plusieurs décennies d'utilisation intensive en médecine humaine, vétérinaire et en agriculture, l'efficacité de ces molécules s'est progressivement réduite en raison de l'émergence et de la propagation de bactéries résistantes (Muylaert & Deprez, 2013)

D'après l'Organisation mondiale de la santé, la résistance antimicrobienne constitue une menace sanitaire mondiale majeure, pouvant causer jusqu'à 10 millions de décès par an d'ici 2050 si aucune solution durable n'est trouvée (WHO, 2023).

L'apparition de la résistance bactérienne n'est pas un événement fortuit, mais plutôt une conséquence directe de pressions de sélection exercées par l'usage excessif, inapproprié ou prématuré des antibiotiques. Chaque administration antibiotique sélectionne les souches les plus aptes à survivre, souvent grâce à des mutations ou à l'acquisition de gènes de résistance. Ces éléments génétiques peuvent ensuite se transmettre horizontalement, entre individus ou même entre espèces, via des mécanismes tels que la conjugaison, la transformation ou la transduction (Joubert, 2024); (WHO, 2023); (Kang & Zhao, 2023).

Ce phénomène est amplifié par des comportements tels que l'automédication, l'interruption des traitements avant leur terme, ou encore l'utilisation à grande échelle d'antibiotiques en élevage pour des usages non thérapeutiques. De plus, les bactéries possèdent une capacité remarquable à muter, à s'adapter, et à stabiliser les résistances dans leur génome. Une fois installée, cette résistance peut conduire à l'échec thérapeutique, rendant certaines infections banales potentiellement mortelles (SAHM., 2022); (Zhou et al., 2023).

Les mécanismes moléculaires de résistance sont divers : production d'enzymes inactivatrices comme les β -lactamases (Peschel et al., 2000) ; modification ou substitution des cibles moléculaires (Shree et al., 2023), réduction de la perméabilité membranaire, ou encore activation de pompes d'efflux (Kaur Sodhi & Kaur, 2022). Certaines souches intègrent même plusieurs mécanismes, ce qui engendre des formes multi résistantes voire pan-résistantes, particulièrement difficiles à traiter (Zhou et al., 2023) (Joubert, 2024).

Dans ce contexte critique, la recherche explore activement des approches alternatives. Parmi elles, l'utilisation de composés bioactifs issus de plantes médicinales suscite un intérêt croissant. Ces dernières contiennent des métabolites secondaires (flavonoïdes, polyphénols,

tanins, etc.) aux propriétés antibactériennes et modulatrices de la chimiorésistance bactérienne (SAHM., 2022); (Kang Y. e., 2023)

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre recherche, qui vise à évaluer si les extraits des flavonoïdes totaux de deux plantes médicinales bien connues dans la pharmacopée traditionnelle : *Ocimum basilicum* (basilic) et *Thymus vulgaris* (thym), sont capables de restaurer ou de potentialiser l'efficacité des antibiotiques classiques contre des souches bactériennes multi-résistantes (Lina & Cattoir, 2014). Nous faisons l'hypothèse que ces plantes reconnues pour leur richesse en composés actifs et possèdent une activité antibactérienne propre, et que leur association avec certains antibiotiques pourrait renforcer l'effet de ces derniers selon le type de molécule utilisée et le profil de résistance de la souche bactérienne ciblée.

La contribution scientifique de ce travail repose sur trois axes principaux :

- La préparation de l'extrait des flavonoïdes totaux de deux plantes sélectionnées ;
- Une étude phytochimique des extraits, incluant des tests qualitatifs (par chromatographie sur couche mince et les tests de screening phytochimique) et quantitatifs (dosage des flavonoïdes et polyphénols) ;
- Une évaluation *in vitro* de l'effet des combinaisons extraits/antibiotiques sur des souches bactériennes pathogènes multi résistantes;

Le manuscrit est structuré en trois parties : Une de la littérature centrée sur les mécanismes d'action des antibiotiques, les causes et les mécanismes de la résistance bactérienne, ainsi que la description des plantes médicinales sélectionnées et enfin des informations sur les polyphénols et les flavonoïdes.; une section expérimentale décrivant le protocole méthodologique utilisés ; et enfin, une présentation critique des résultats obtenus avec une discussion mise en relation avec les données existantes, ouvrant la voie à des perspectives innovantes dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Chapitre I

Revue

Bibliographique

I. Les antibiotiques

I.1. Définition

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle, semi-synthétique ou entièrement synthétique, capables d'inhiber la croissance bactérienne (bactériostatiques) ou de tuer des bactéries (bactéricides). Ils agissent à faibles concentrations en jouant un rôle fondamental dans la prise en charge des infections bactériennes, notamment dans les contextes hospitaliers, ambulatoires et prophylactiques (Oda et al., 2024). Ils constituent une classe critique de médicaments essentiels à la santé publique.

I.2. Classification

Les antibiotiques peuvent être classés selon leur origine (naturelle, semi-synthétique ou synthétique), leur structure chimique, leur mécanisme d'action ou leur spectre d'activité. La classification par structure chimique (Tableau 1) est la plus utilisée car elle permet de prédire l'efficacité, les effets secondaires et les résistances croisées (Oda et al., 2024).

Tableau 1. Tableau synthétique des principales familles chimique des antibiotiques

Famille chimique	Définition	Exemple(s)	Référence
Bêtalactamines	Antibiotiques contenant un noyau bêta-lactame, inhibent la synthèse de la paroi bactérienne	Pénicilline, Amoxicilline, Céftriaxone	(Brunton et al., 2018)
Aminosides	Se lie à la sous-unité 30S du ribosome bactérien, bloquant la synthèse protéique	Gentamicine, Amikacine	(Katzung, 2018)
Macrolides	Inhibent la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité 50S	Érythromycine, Azithromycine	(Brunton et al., 2018)
Tétracyclines	Inhibent la fixation de l'ARNt à la sous-unité 30S, stoppant la synthèse protéique	Doxycycline, Tétracycline	(Katzung, 2018)
Fluoroquinolones	Inhibent l'ADN gyrase et la topoisomérase IV bactériennes	Ciprofloxacine, Lévofloxacine	(Gilman et Goodman, 2018)

Sulfonamides	Inhibent la synthèse de l'acide folique bactérien	Sulfaméthoxazole (avec Triméthoprimine)	(Katzung, 2018)
Glycopeptides	Inhibent la synthèse de la paroi bactérienne en se liant aux précurseurs du peptidoglycane	Vancomycine	(Gilman et Goodman, 2018)
Oxazolidinones	Inhibent la formation du complexe d'initiation de la traduction bactérienne	Linezolid	(Brunton et al., 2018)

I.3. Mécanismes d'action des antibiotiques

Les antibiotiques exercent leur effet en ciblant des fonctions vitales spécifiques de la cellule bactérienne (Figure 1). On distingue cinq grandes classes de mécanismes :

I.3.1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire

Certains antibiotiques, notamment les β -lactamines (pénicillines, céphalosporines) et les glycopeptides (vancomycine), inhibent la formation du peptidoglycane, un composant essentiel de la paroi bactérienne. Sans cette structure, la bactérie ne peut résister à la pression osmotique et subit une lyse. Utilisation typique : infections à cocci Gram positif (Zhou et al., 2023).

I.3.2. Altération de la membrane cytoplasmique

Des antibiotiques comme les polymyxines se lient aux phospholipides membranaires, provoquant une désorganisation de la membrane cytoplasmique. Cette altération entraîne des fuites intracellulaires et une mort cellulaire rapide. Utilisation : bactéries Gram négatif multi résistantes (Martins et al., 2023).

I.3.3. Inhibition de la synthèse des protéines

Les aminosides (gentamicine) ciblent la sous-unité 30S, causant des erreurs de traduction. Les macrolides, lincosamides et oxazolidinones ciblent la 50S, bloquant l'élongation protéique. Ces actions perturbent la production des protéines bactériennes essentielles (Pérez et al., 2024).

I.3.4. Inhibition de la réplication ou de la transcription de l'ADN/ARN

Les fluoroquinolones (ciprofloxacine) inhibent les enzymes ADN gyrase et topoisomérase IV, bloquant la réplication. La rifampicine inhibe l'ARN polymérase, stoppant la transcription. Résultat : arrêt de la prolifération bactérienne (Kobayashi et Nakamura, 2023).

I.3.5. Inhibition du métabolisme bactérien

Les sulfamides et le triméthoprime inhibent la synthèse de l'acide folique, essentiel à la production des bases nucléiques. Cela bloque indirectement la synthèse de l'ADN et des protéines (Kobayashi et Nakamura, 2023).

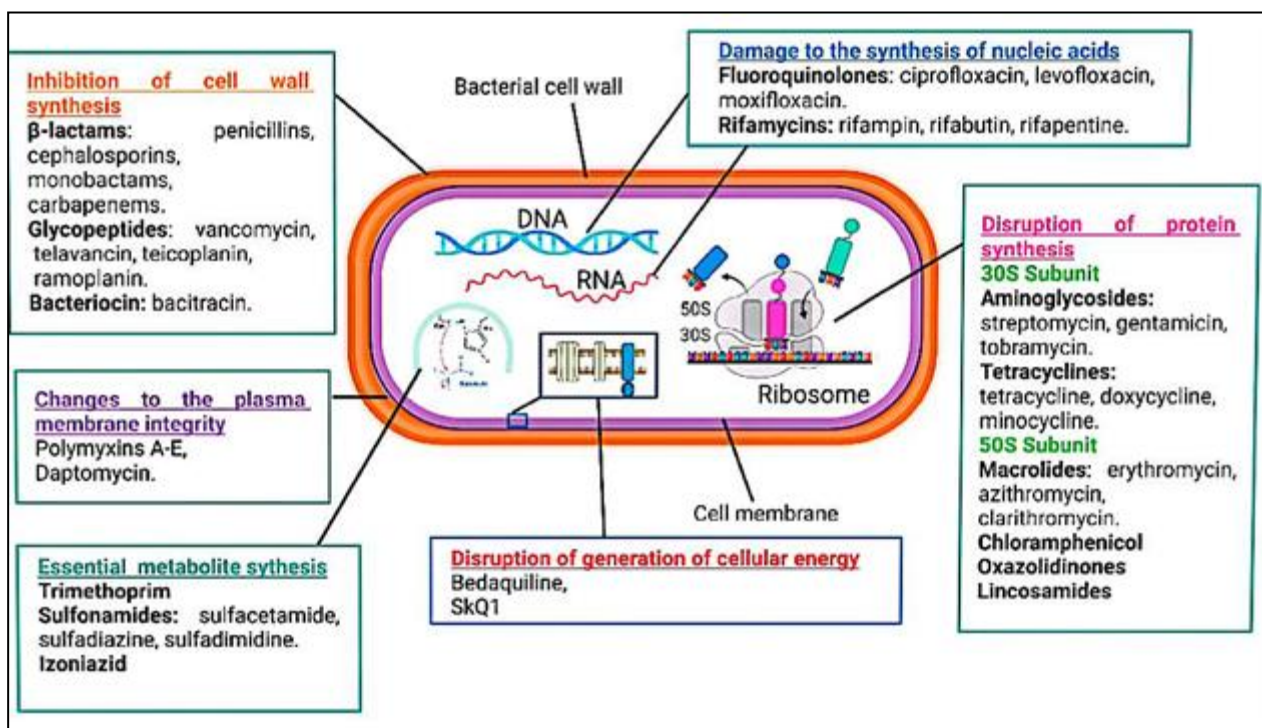


Figure 1. Schéma illustrant les cinq mécanismes d'action des antibiotiques sur une cellule bactérienne (Nazarov et al., 2020).

I.4. Spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un antibiotique désigne l'ensemble des espèces bactériennes sensibles à son action (Tableau 2). Il permet de déterminer dans quelles situations cliniques l'antibiotique peut être utilisé de manière optimale. On distingue trois grands types de spectre:

I.4.1. Spectre étroit

Ce type d’antibiotique agit sur un nombre limité d’espèces bactériennes, souvent d’un même genre ou d’une même famille. Par exemple, la pénicilline G est efficace principalement contre certains cocci Gram positifs, et l’isoniazide est spécifique des mycobactéries. Ce choix est idéal lorsque le germe est identifié, car il limite l’impact sur le microbiote (Oda et al., 2024).

I.4.2. Spectre large

Ces antibiotiques couvrent une grande variété de bactéries Gram positives et Gram négatives. Exemples : l’amoxicilline, la ciprofloxacine, les tétracyclines. Ils sont souvent utilisés en traitement empirique lorsque l’agent pathogène n’est pas encore identifié, mais doivent être utilisés avec précaution en raison du risque de sélection de résistances (Oda et al., 2024).

I.4.3. Spectre étendu (ou ultra-large)

Certains antibiotiques comme les carbapénèmes (ex : imipénème) ou la moxifloxacine sont actifs sur une très large gamme de bactéries, y compris les anaérobies, les bactéries atypiques et multi-résistantes. Leur usage est généralement réservé aux infections graves ou nosocomiales. Ils sont efficaces mais perturbent fortement le microbiote et favorisent l’émergence de bactéries résistantes comme Clostridioides difficile (WHO, 2023). Le choix du spectre dépend donc de l’équilibre entre efficacité clinique, innocuité, et limitation de la pression de sélection bactérienne.

Tableau 2. Types de spectre d'activité.

Type de spectre	Exemples	Remarques
Spectre étroit	Isoniazide, Pénicilline G	Ciblage spécifique
Spectre large	Amoxicilline, Ciprofloxacine	Infections mixtes
Spectre étendu	Imipénème, Moxifloxacine	Infections graves et résistantes

I.5. Effets indésirables des antibiotiques

Les effets indésirables des antibiotiques sont variés et dépendent de la classe (Tableau 3), de la dose, de la durée du traitement, ainsi que de la susceptibilité individuelle du patient. En voici les principaux :

I.5.1. Réactions allergiques

Les β -lactamines (notamment les pénicillines) sont les plus fréquemment associées à des réactions d'hypersensibilité. Cela peut aller d'un simple érythème cutané à un choc anaphylactique. Un antécédent d'allergie doit toujours être recherché avant prescription (Geller et al., 2023).

I.5.2. Troubles gastro-intestinaux

Diarrhées, nausées, vomissements sont fréquents, notamment avec les macrolides et les tétracyclines. Ces effets sont souvent liés à une altération du microbiote intestinal (Zhou et al., 2023).

I.5.3. Neurotoxicité

Certains antibiotiques comme les quinolones et les céphalosporines peuvent provoquer des effets neurologiques tels que des vertiges, des convulsions ou de la confusion, surtout chez les personnes âgées ou insuffisantes rénales (Nguyen et al., 2024).

I.5.4. Phototoxicité

Typique des tétracyclines, elle se manifeste par des réactions cutanées après exposition au soleil, parfois sévères (Kobayashi et Nakamura, 2023) .

I.5.5. Tendinopathies

Les fluoroquinolones sont connues pour leur association avec des lésions tendineuses, pouvant aller jusqu'à la rupture du tendon d'Achille. Elles sont donc déconseillées chez les patients âgés ou sous corticothérapie (Geller et al., 2023). La connaissance de ces effets secondaires permet une prescription plus sûre et personnalisée.

Tableau 3. Effets indésirables selon la classe

Effet indésirable	Classe concernée	Référence
Allergies (éruption, choc)	β -lactamines	(Geller et al., 2023)
Troubles digestifs	Macrolides, Tétracyclines	(Zhou et al., 2023)
Neurotoxicité	Quinolones, Céphalosporines	(Nguyen et al., 2024)
Phototoxicité	Tétracyclines	(Kobayashi et Nakamura, 2023)
Tendinopathies	Fluoroquinolones	(Geller et al., 2023)

II. La résistance bactérienne : une menace croissante et multidimensionnelle en thérapeutique anti-infectieuse

II.1. Evolution historique de la résistance bactérienne aux antibiotiques

L'histoire de la résistance bactérienne aux antibiotiques remonte à l'aube même de l'ère antibiotique. Dès 1928, Alexander Fleming, en découvrant la pénicilline, pressentait déjà le danger d'une mauvaise utilisation pouvant engendrer des résistances (Rodríguez-Seijo, 2016); (Tan & Tatsumura, 2015). Ce risque se confirma rapidement : en 1942, soit un an après l'introduction clinique de la pénicilline, des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes furent isolées (figure 2) (DR, 2017).

Pour y remédier, la méthicilline fut développée en 1960, mais son efficacité fut rapidement compromise par l'émergence de souches résistantes la même année (Durand & al., 2019). Au cours des décennies suivantes, la résistance s'est étendue à diverses classes d'antibiotiques : la gentamicine dans les années 1960, l'ampicilline dans les années 1970, la vancomycine dans les années 1990, (Mestorino, 2012); (Rodríguez Baño et al., 2012).

Ces résistances multiformes s'expliquent par des pratiques inappropriées : usage excessif et empirique, automédication, prescriptions non contrôlées, ainsi que la circulation de médicaments contrefaits ou de qualité inférieure, particulièrement. Actuellement, plus de 70 % des bactéries pathogènes sont résistantes à au moins une classe d'antibiotiques (Economou et Gousia, 2015).

L'apparition de mécanismes de résistance transmissibles par plasmides, comme celui affectant le linézolide chez *Staphylococcus sciuri* et *Enterococcus faecium*, représente une menace sérieuse en raison de la facilité de dissémination entre espèces bactériennes (Fariña &

Bushak, 2016). En parallèle, , ont été identifiées à l'échelle mondiale, notamment dans des contextes hospitaliers critiques. et récemment aux antibiotiques de dernier recours tels que les carbapénèmes et la colistine dans les pays à revenu faible ou intermédiaire des entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC) ou de *mcr-1* conférant une résistance à la colistine Cette dynamique est aggravée par le ralentissement du développement de nouvelles molécules antibactériennes, rendant de plus en plus rares les options thérapeutiques efficaces. L'Organisation mondiale de la santé considère ainsi la résistance antibactérienne comme l'une des plus grandes menaces sanitaires actuelles. Dans ce contexte, la mise en œuvre de stratégies intégrées incluant un usage rationnel des antibiotiques, une surveillance épidémiologique renforcée, et une coopération internationale en matière de recherche devient indispensable pour endiguer cette crise.

Le Tableau 4. Illustre les principales étapes historiques de l'apparition de résistances bactériennes aux antibiotiques :

Tableau 4. évolution historiques de l'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Période	Événement clé	Détail / Exemple	Référence
1940–1950	Début de l'ère antibiotique et premières résistances	Découverte de la pénicilline (1941) – Résistance de <i>S. aureus</i> (1942)	(Ventola, 2015), (WHO, 2022)
1950	Apparition de résistances aux sulfamides	Résistance de <i>Shigella</i> au Japon	(Toyama et al., 1951)
1961	Introduction de la méthicilline – apparition de MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline	(Laxminarayan et al., 2013)
1968–1970	Multiplication des résistances	Tétracyclines, macrolides, aminoglycosides	(Ventola, 2015)
1980–1990	Résistance multiple et nosocomiale	BLSE chez entérobactéries ; MDR-TB (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	(WHO, 2022)
1990–2000	Diffusion mondiale de résistances	Diffusion de MRSA, apparition de souches multirésistantes	(Laxminarayan et al., 2013)
2008	Découverte de NDM-1	Enzyme NDM-1 chez <i>Klebsiella</i>	(Kumarasamy et al., 2010)

		pneumoniae conférant multirésistance	
2015	Résistance à la colistine	Découverte du gène mcr-1 chez E. coli	(Liu et al., 2015)
Depuis 2020	Crise mondiale reconnue	Plans d'action "One Health" - Politiques de surveillance – Recherche d'alternatives	(WHO, 2022)

II.2. Définition de la résistance bactérienne

La résistance bactérienne aux antibiotiques se définit comme la capacité d'une bactérie à échapper à l'action inhibitrice ou bactéricide d'un ou de plusieurs agents antibactériens administrés à des concentrations thérapeutiques usuelles. Cette aptitude se manifeste par l'inefficacité partielle ou totale du traitement, entraînant la persistance de l'infection et augmentant le risque de transmission à d'autres hôtes (WHO, 2020); (Prestinaci et al., 2015). La résistance bactérienne constitue aujourd'hui un défi sanitaire majeur, compromettant les avancées médicales modernes et exigeant des stratégies globales de surveillance, de prévention et d'innovation thérapeutique (Cassini et al., 2019); (CDC, 2023).

II.3. Types de résistance bactérienne aux antibiotiques

La résistance des bactéries aux antibiotiques peut être classée en deux catégories principales : la résistance naturelle, présente de manière intrinsèque chez certaines espèces, et la résistance acquise, qui résulte de modifications génétiques ou de transferts de gènes.

II.3.1. Résistance naturelle

La résistance naturelle, ou intrinsèque, désigne une insensibilité innée d'une espèce bactérienne à certaines classes d'antibiotiques, indépendamment d'une exposition antérieure. Elle est déterminée par des caractéristiques structurelles ou fonctionnelles stables, telles que l'absence de la cible moléculaire, une perméabilité réduite de la membrane ou la présence de systèmes d'efflux constitutifs (Baquero et al., 2022); (Blair et al., 2023). Ce type de résistance n'est pas transmis entre bactéries et constitue une barrière biologique naturelle contre l'action de certains agents antibactériens.

II.3.2. Résistance acquise

La résistance acquise correspond à l'apparition de mécanismes de défense chez des bactéries initialement sensibles, à la suite d'une pression de sélection exercée par les antibiotiques. Cette résistance peut apparaître selon deux mécanismes principaux : les mutations chromosomiques et le transfert horizontal de gènes (Courvalin, 2005).

II.3.2.1. Résistance acquise par mutation chromosomique

Les mutations chromosomiques sont des altérations ponctuelles ou structurales du génome bactérien pouvant modifier la cible moléculaire d'un antibiotique, en réduire l'affinité, ou activer des voies alternatives de contournement. Elles peuvent aussi affecter la perméabilité membranaire ou augmenter l'expression de pompes d'efflux. Ces mutations se produisent spontanément mais sont sélectionnées sous pression antibiotique, notamment en cas d'exposition sub-inhibitrice prolongée (Garcia-Betancur et al., 2023) ; (Li et al., 2022). Bien que généralement spécifiques à une classe thérapeutique, ces mutations peuvent s'accumuler et conduire à des phénotypes multi résistants.

II.3.2.2. Résistance acquise par transfert horizontal de gènes

Le transfert horizontal de gènes représente un mécanisme majeur de dissémination rapide de la résistance, reposant sur la mobilité des éléments génétiques tels que les plasmides, les transposons, les intégrons ou les phages. Ces éléments portent des gènes codant pour des enzymes inactivant les antibiotiques, des protéines de protection de la cible, ou des modulateurs d'efflux. Ce mécanisme favorise la propagation inter-espèces et inter-environnements de la résistance, notamment dans les milieux hospitaliers, communautaires et agricoles (Zhou et al., 2024); (Mohsin et al., 2023). Des études récentes ont mis en évidence le rôle croissant du microbiome intestinal et de l'environnement aquatique comme réservoirs de gènes de résistance transmissibles (Feng et al., 2025).

II.4. Facteurs responsables de la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un phénomène multifactoriel, influencé par des pratiques humaines, vétérinaires et environnementales. Le tableau ci-dessous résume les principales causes identifiées dans la littérature récente (Tableau 5).

Tableau 5. Causes de l'antibio-résistance

Cause	Explication	Référence
Usage excessif en médecine humaine	Prescription excessive ou inappropriée, souvent pour des infections virales non justifiant d'antibiotiques.	(Van Boeckel et al., 2022)
Automédication	Prise d'antibiotiques sans avis médical, favorisant l'exposition non contrôlée des bactéries.	(Tang et al., 2023)
Traitements incomplets	Interruption précoce des traitements, ne permettant pas l'élimination complète des bactéries.	(Tang et al., 2023)
Usage vétérinaire et agricole	Utilisation d'antibiotiques chez les animaux pour prévenir les maladies ou comme facteurs de croissance.	(Van Boeckel et al., 2022)
Contamination environnementale	Présence de résidus d'antibiotiques et de gènes de résistance dans les sols, eaux usées, etc.	(Wang et al., 2024)

II.5. Aspects génétiques de la résistance bactérienne

L'émergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques repose en grande partie sur des facteurs génétiques, qui permettent aux micro-organismes de s'adapter rapidement aux pressions environnementales, notamment aux agents antibactériens. Ces aspects peuvent être classés en deux grandes catégories : chromosomiques et extrachromosomiques.

II.5.1. Résistance d'origine chromosomique

Une proportion relativement restreinte des résistances acquises provient de mutations ponctuelles ou de modifications dans le génome chromosomique bactérien. Ces altérations, spontanées ou induites par une exposition prolongée à de faibles concentrations d'antibiotiques, affectent principalement les gènes codant pour les cibles des antibiotiques ou des régulateurs de l'expression de protéines membranaires (Garcia-Betancur et al., 2023). Bien que moins

fréquente, cette forme de résistance est souvent stable et transmise verticalement au sein d'une lignée clonale.

II.5.2. Résistance d'origine extra chromosomique

La majorité des résistances acquises repose sur le transfert horizontal de gènes (HGT) via des éléments génétiques mobiles : plasmides, transposons, intégrons et bactériophages. Ces éléments facilitent une diffusion rapide des gènes de résistance, même entre espèces bactériennes éloignées. Les principaux mécanismes impliqués sont :

- Conjugaison : transmission directe d'un plasmide porteur de gènes de résistance entre deux bactéries, même inter genres (Shin et al., 2024) ;
- Transduction : transfert de matériel génétique par des bactériophages, généralement entre bactéries apparentées ;
- Transformation : acquisition par une bactérie d'ADN libre présent dans l'environnement, un processus observé chez plusieurs espèces bactériennes (Kumar et al., 2023).

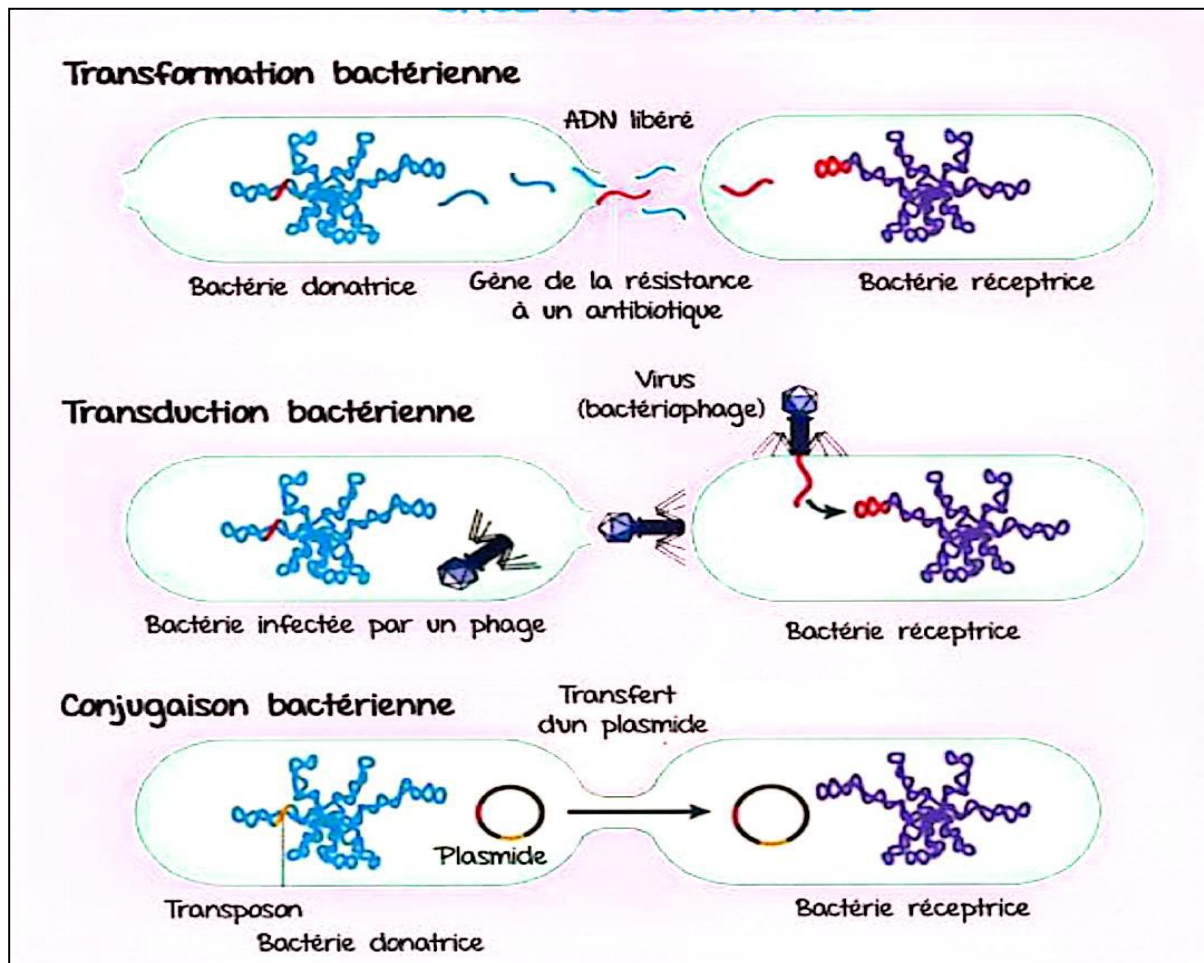


Figure 2. Mécanismes d'acquisition de résistance chez les bactéries (Transfert horizontal de gene) (Acharya et al., 2022).

II.6. Mécanismes de résistances aux antibiotiques

La résistance bactérienne aux antibiotiques repose sur divers mécanismes moléculaires permettant à la cellule bactérienne de neutraliser, d'éviter ou de contourner l'effet de ces agents. Ces mécanismes, souvent acquis via des mutations ou le transfert horizontal de gènes, peuvent être regroupés en quatre grandes stratégies (Figure 3).

II.6.1. Inactivation enzymatique des antibiotiques

C'est le mécanisme le plus courant, impliquant la production d'enzymes capables de modifier ou de dégrader l'antibiotique. Les β -lactamases, par exemple, hydrolysent l'anneau β -lactame des pénicillines et céphalosporines, rendant ces molécules inactives (Bush & Bradford, 2020). Des enzymes comme les aminoglycoside-modifying enzymes (AMEs) altèrent les aminoglycosides via acétylation, phosphorylation ou adénylation (Munita & Arias, 2016).

II.6.2. Altération de la cible moléculaire

Des mutations ponctuelles dans les gènes codant les protéines cibles de l'antibiotique peuvent réduire l'affinité de celui-ci pour son site d'action. C'est le cas, par exemple, de modifications dans l'ADN gyrase ou la topoisomérase IV (cibles des fluoroquinolones), ou encore des protéines de liaison à la pénicilline (PBPs) chez les staphylocoques résistants à la méthicilline (MRSA) (Munita &Arias ,2016).

II.6.3. Diminution de la perméabilité membranaire

Certaines bactéries modifient leurs porines, protéines membranaires permettant l'entrée de molécules, pour réduire la pénétration de l'antibiotique. Ce phénomène est fréquent chez les bacilles à Gram négatif, notamment chez *Pseudomonas aeruginosa*, réduisant l'efficacité de nombreux β -lactamines (Li et al .,2015).

II.6.4. Efflux actif des antibiotiques

Les pompes d'efflux sont des systèmes de transport membranaire qui expulsent activement les antibiotiques hors de la cellule, maintenant leur concentration intracellulaire sous le seuil thérapeutique. Ces systèmes, comme AcrAB-TolC chez *E. coli*, jouent un rôle central dans la multi-résistance, notamment vis-à-vis des macrolides, tétracyclines et quinolones (Li et al .,2015).

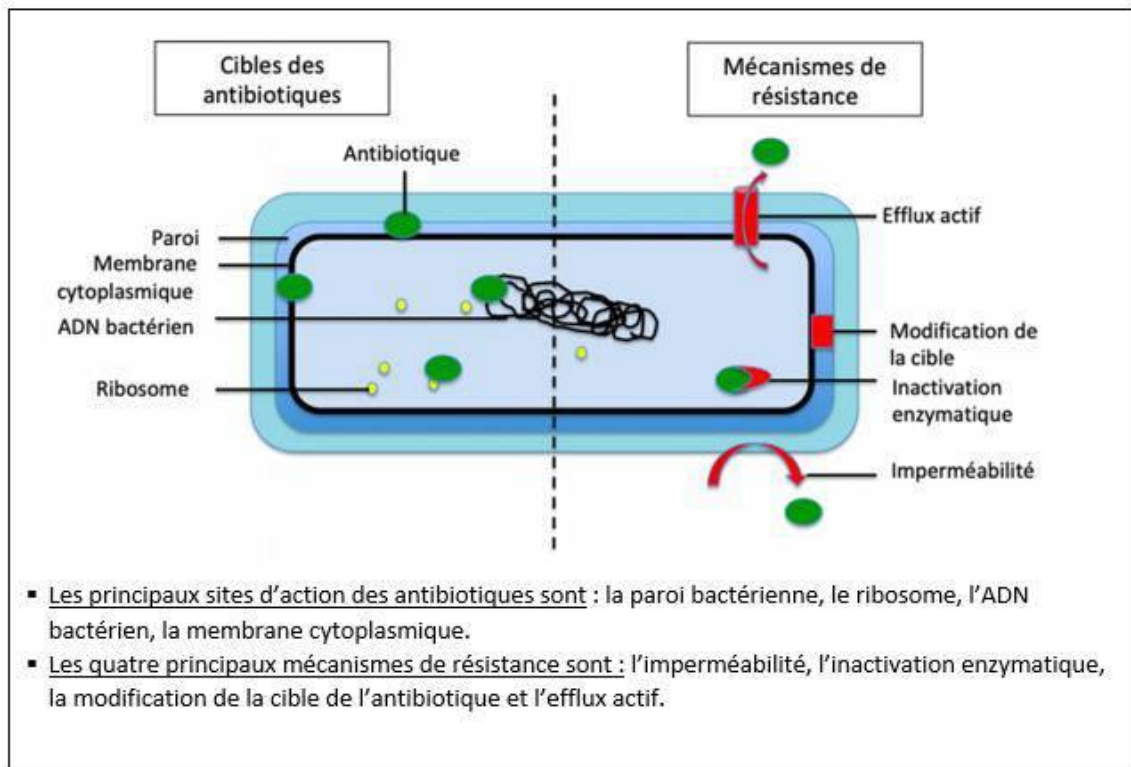


Figure 3. Cibles et mécanismes de résistance des antibiotiques (Lessard IA et al.,1999)

III. Stratégies innovantes pour restaurer l'efficacité des antibiotiques face à l'antibiorésistance

La montée en puissance de l'antibiorésistance représente l'un des défis majeurs de la santé publique mondiale. Face à l'inefficacité croissante des antibiotiques classiques, la recherche s'oriente vers des stratégies alternatives, notamment l'utilisation de molécules capables de potentialiser l'effet des antibiotiques ou de contourner les mécanismes de résistance bactérienne. Ces composés, qu'ils soient naturels ou synthétiques, offrent une perspective prometteuse pour restaurer l'efficacité des traitements antibiotiques.

III.1. Les potentialisateurs antibiotiques naturels

Les substances naturelles représentent une source abondante de composés bioactifs capables de renforcer l'action des antibiotiques. Parmi elles, plusieurs catégories ont montré un fort potentiel :

➤ **Peptides antimicrobiens** : Les peptides antimicrobiens sont des molécules naturelles à large spectre qui agissent en synergie avec les antibiotiques, améliorant ainsi leur efficacité (Mesquita, 2023);

➤ **Nybomycines** : Issues de sources naturelles, les nybomycines sont capables de restaurer l'activité des fluoroquinolones contre des souches résistantes (Bardell-Cox et al., 2019);

➤ **Huiles essentielles** : Des huiles telles que celles de thym et de romarin ont démontré des effets synergiques avec divers antibiotiques contre des souches multirésistantes (Hayder, 2021) ;

➤ **Extraits végétaux** : Certains extraits de plantes comme *Thymus vulgaris* et *Ocimum basilicum* se révèlent efficaces contre des souches résistantes telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* (Ngaffo, 2021) ;

➤ **Acides bioactifs naturels** : L'association d'acides naturels comme l'acide tannique ou le nérol avec des antibiotiques tels que la streptomycine ou la gentamicine permet de réduire la concentration nécessaire à une efficacité antibactérienne (Lorca, 2024) ;

➤ **Phagothérapie** : L'utilisation de bactériophages spécifiques pour cibler des souches bactériennes précises constitue une approche complémentaire aux antibiotiques (Marrison, 2022).

III.2. Les potentialisateurs antibiotiques synthétiques

Des approches de synthèse chimique ont permis de développer des agents capables de surmonter les résistances bactériennes.

➤ **Minéraux synthétiques** : Les argiles de type smectite synthétique possèdent des propriétés antibactériennes intéressantes, notamment par la production d'espèces réactives de l'oxygène (Marrison, 2022) ;

➤ **Nanomatériaux** : Les nanotechnologies offrent des outils avancés pour améliorer la délivrance ciblée des antibiotiques et renforcer leur action. Par exemple, les nanoparticules de silicium permettent l'administration de peptides antibactériens contre *Pseudomonas aeruginosa* (Antibiorésistance, 2019). Par ailleurs, l'utilisation de nanoparticules d'alginate réduit la dose nécessaire de colistine tout en conservant son efficacité (Anses, 2024);

➤ **Sels de bismuth** : Les sels de bismuth, tels que le nitrate de bismuth $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3]$, inhibent certaines protéines de résistance (comme Tet(X)) et renforcent l'effet d'antibiotiques comme la tigécycline (Deng, 2022) ;

➤ **Inhibiteurs du quorum sensing (QSI)** : Ces molécules perturbent les mécanismes de

communication bactérienne et limitent la formation de biofilms, augmentant ainsi la sensibilité des bactéries à certains antibiotiques (Beasley, 2025); (Soukarieh, 2023).

La diversité des composés naturels et synthétiques capables de potentialiser l'activité des antibiotiques ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques face à l'antibiorésistance. Cependant, leur développement clinique reste limité par de nombreux défis, notamment en termes de toxicité, de stabilité, et de mécanismes d'action encore insuffisamment élucidés. Poursuivre la recherche dans ce domaine est essentiel pour répondre à la crise mondiale de la résistance bactérienne.

IV. Les plantes étudiées

IV.1. *Ocimum basilicum*

IV.1. 1. Description botanique

Ocimum basilicum L., communément appelé basilic, est une plante herbacée annuelle appartenant à la famille des Lamiacées. Elle atteint généralement une hauteur de 20 à 60 cm, présentant des tiges dressées, quadrangulaires, et des feuilles opposées, ovales à lancéolées, de couleur verte et très aromatiques. Les fleurs sont petites, blanches à rosées, disposées en épis terminaux, tandis que les fruits sont des akènes contenant de petites graines noires (Simon et al., 1999). La plante dégage une odeur caractéristique due à la présence d'huiles essentielles concentrées dans des glandes sécrétrices situées à la surface des feuilles et des fleurs (Koca et süntar, 2020).



Figure 4. Aspect morphologique du genre *Ocimum basilicum* (Wootten's Plants, 2015)

IV.1. 2. Répartition géographique

Originaire d'Asie tropicale (principalement l'Inde et l'Iran), le basilic s'est largement répandu dans les régions tempérées et tropicales du globe. Il est aujourd'hui cultivé dans de nombreux pays méditerranéens, en Afrique du Nord (Algérie, Maroc, Tunisie), ainsi qu'en Amérique du Sud et en Europe du Sud, notamment en France et en Italie (Carović-Stanko et al., 2010). Cette large distribution est favorisée par ses usages culinaires, médicinaux et ornementaux.

IV.1. 3. Classification botanique

Ocimum basilicum, appartient à la famille des Lamiaceae. Sa classification botanique détaillée (Tableau 6) permet de mieux situer cette espèce dans la hiérarchie taxonomique et d'en comprendre les relations phylogénétiques avec d'autres plantes de la même famille. Le tableau suivant présente la classification botanique complète d'*Ocimum basilicum* (Quezel & Santa, 1963) :

Tableau 6. Principaux niveaux taxonomiques d' *Ocimum basilicum* L.

Niveau taxonomique	Désignation
Règne	Plantae
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Ocimum</i>
Espèce	<i>Ocimum basilicum</i> L.

IV.1. 4. Substances bioactives

Le basilic est une plante riche en composés bioactifs, en particulier des huiles essentielles et des flavonoïdes (Tableau 7). Parmi les principaux constituants de l'huile essentielle, on retrouve le linalol, le méthylchavicol, l'eugénol, et le 1,8-cinéole (Zheljazkov et al., 2008). Les flavonoïdes tels que la quercétine, la kaempférol, et l'apigénine sont également présents, de même que des tanins et des acides phénoliques, conférant à la plante ses propriétés antioxydantes et antibactériennes (Nguyen et al., 2022).

Tableau 7. Substances bioactives présentes dans l'espèce *Ocimum basilicum* L.

Catégorie	Molécules principales
Huiles essentielles	Linalol, eugénol, méthylchavicol
Flavonoïdes	Quercétine, kaempférol, apigénine
Phénols	Acide rosmarinique, acide caféique
Autres constituants	Tanins, saponines

IV.1.5. Propriétés biologiques

Grâce à ses composés actifs, *Ocimum basilicum* possède plusieurs activités biologiques démontrées :

- Antibactérienne et antifongique : son huile essentielle agit contre plusieurs souches bactériennes pathogènes et champignons (Bozin et al., 2006) ;
- Antioxydante : la présence d'acides phénoliques et de flavonoïdes lui confère une capacité à neutraliser les radicaux libres (Koca& Süntar, 2020) ;
- Anti-inflammatoire : des études ont montré une inhibition des médiateurs inflammatoires in vitro (Manosroi et al., 2006) ;
- Hépatoprotectrice et antidiabétique : démontrées dans des modèles animaux expérimentaux (Pattanayak et al., 2010).

IV.1.6. Utilisation en médecine traditionnelle

Dans la médecine traditionnelle, le basilic est utilisé pour traiter divers troubles : troubles digestifs (nausées, ballonnements), affections respiratoires (asthme, toux), douleurs articulaires, et comme stimulant général. En médecine ayurvédique et en médecine arabe traditionnelle, il est administré sous forme de décoction, d'infusion ou d'huile pour ses effets relaxants, antiseptiques et digestifs (Pandey et al., 2014); (Zeggwagh et al., 2020). En Algérie, il est aussi utilisé en fumigation contre le mauvais œil et les infections ORL chez les enfants.

IV.2. *Thymus vulgaris* L.

IV.2.1. Caractéristiques botaniques

Thymus vulgaris, ou thym commun, est une plante sous-arbustive vivace de la famille des Lamiacées (Täckholm, 1974); (Jägar et al., 2009). Elle possède des tiges fines, ligneuses à la base, souvent dressées, portant de petites feuilles ovales ou lancéolées, vert grisâtre, aromatiques, couvertes de glandes sécrétrices (Héritier et al., 2002); (Stahl-Biskup & Sáez, 2002). La floraison donne de petites fleurs de teinte rose pâle à pourpre, groupées en inflorescences terminales, particulièrement attractives pour les insectes pollinisateurs (Guenther, 1975) ; (Duke, 2002).



Figure 5. Aspect morphologique du genre *Thymus vulgaris* (THYM – Notes De Stages Art'incelle, 2020)

IV.2.2. Répartition géographique

Originaire des régions méditerranéennes, *T. vulgaris* pousse à l'état spontané dans les zones sèches et ensoleillées d'Europe méridionale (notamment en France, Espagne, Italie) ainsi qu'en Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie). Il s'adapte bien aux sols calcaires et rocaillieux, souvent en garrigue ou en maquis.) (Schmidt et al., 2009).

IV.2.3. Classification botanique

Le Thym commun (*Thymus vulgaris*), appartenant à la famille des Lamiacées, Sa classification botanique est fondée sur des critères morphologiques et génétiques qui permettent de la situer avec précision dans le règne végétal. Le tableau suivant présente les principaux niveaux taxonomiques de cette espèce (Quezel & Santa, 1963):

Tableau 8 . Principaux niveaux taxonomiques de *Thymus vulgaris* L.

Niveau taxonomique	Nom
Règne	Plantae (plantes)
Embranchement	Magnoliophyta (Angiospermes)
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédones)
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae (Labiées)
Genre	Thymus
Espèce	<i>Thymus vulgaris</i> L.

IV.2.4. Composés bioactifs

Le thym est une source riche en substances actives, principalement des huiles essentielles et des polyphénols. Ces composés confèrent à la plante ses multiples propriétés biologiques.

Tableau 9 . Substances bioactives présentes dans l'espèce *Thymus vulgaris* L.

Type de composés	Principaux constituants
Huiles essentielles	Thymol, carvacrol, p-cymène, γ -terpinène
Flavonoïdes	Apigénine, lutéoline, dérivés méthoxylés
Acides phénoliques	Acide rosmarinique, acide caféique
Tannins	Tannins condensés et hydrolysables

IV.2.5. Activités biologiques

Des études pharmacologiques ont confirmé que les extraits de *Thymus vulgaris* possèdent de nombreuses propriétés bénéfiques :

- Activité antibactérienne : efficace contre divers pathogènes bactériens et fongiques, y compris des souches multirésistantes (Dorman & Deans, 2000);
- Pouvoir antioxydant : lié à la présence de composés phénoliques qui neutralisent les radicaux libres (Viuda-Martos et al., 2010);
- Effet anti-inflammatoire : démontré par l'inhibition des médiateurs de l'inflammation (Sharma et al., 2020) ;
- Action expectorante et antitussive : couramment utilisée pour soulager les affections respiratoires ;
- Propriétés digestives : facilite la digestion et réduit les spasmes gastro-intestinaux.

IV.2.6. Usages en médecine traditionnelle

Dans les médecines traditionnelles du bassin méditerranéen, *T. vulgaris* est utilisé depuis l'Antiquité pour :

- Préparer des infusions contre les affections des voies respiratoires (rhume, toux, bronchite) ;
- Réaliser des bains de bouche ou gargarismes en cas d'infections bucco-pharyngées ;
- Soulager les troubles digestifs (aérophagie, coliques) ;
- Traiter localement les plaies ou les douleurs musculaires, en usage externe grâce à son effet antiseptique.

V. Polyphénols et flavonoides : diversité, fonctions et intérêts thérapeutique

V.1. Introduction générale sur les polyphenols

Les polyphénols représentent une large famille de composés phytochimiques naturellement présents dans les plantes. Ils jouent un rôle essentiel dans la défense des végétaux contre les stress environnementaux (lumière UV, agents pathogènes) et se caractérisent par la présence de groupes hydroxyles phénoliques multiples (Manach et al., 2004). On distingue principalement quatre grandes classes de polyphénols : les acides phénoliques, les flavonoïdes,

les stilbènes, et les lignanes (Scalbert et al., 2005). Parmi eux, les flavonoïdes sont les plus étudiés en raison de leur abondance dans l'alimentation humaine et de leurs propriétés biologiques variées, notamment antioxydantes, anti-inflammatoires, antivirales et antibactériennes.

V.2. Définition des flavonoids

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires dérivés du phénylpropanoïde, largement répandus dans le règne végétal. Ils sont responsables de la couleur (jaune, bleue, rouge) de nombreuses fleurs et fruits, et interviennent dans la protection des plantes contre les rayonnements ultraviolets, les agents pathogènes et les herbivores (Panche et al., 2016). Chez l'homme, ces composés sont étudiés pour leurs effets bénéfiques potentiels sur la santé, notamment dans la prévention des maladies chroniques liées au stress oxydatif.

V.3. Structure et classification des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques de bas poids moléculaire, caractérisés par un squelette de base de type C₆-C₃-C₆, composé de deux cycles aromatiques (A et B) reliés par une chaîne à trois atomes de carbone formant un hétérocycle (cycle C) (Figure 6). Cette structure de base, dérivée de la 2-phénylchromén-4-one, permet une grande diversité de modifications biochimiques dans le règne végétal (Panche et al., 2016). Le niveau d'oxydation du cycle central et le positionnement du cycle B déterminent les principales sous-classes des flavonoïdes.

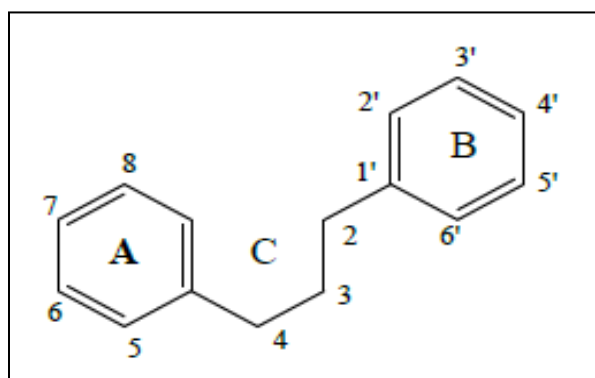


Figure 6 . Enchaînement de base des flavonoides -noyau FLAVONE-

On distingue ainsi six grandes classes de flavonoïdes Tableau 10 : Ces classes diffèrent aussi par leur distribution dans les plantes et leur localisation cellulaire. Par exemple, les flavonols sont souvent localisés dans les parois cellulaires, tandis que les anthocyanidines sont stockées dans les vacuoles. Ces variations structurales influencent

profondément leurs propriétés biochimiques, leur biodisponibilité et leurs rôles biologiques, notamment en tant qu'antioxydants ou modulateurs de résistance bactérienne (Kumar & Pandey, 2013); (Beecher, 2003) ; (Manach et al., 2004).

Tableau 10 . Classification des principales sous-classes des flavonoïdes.

Sous-classe	Exemples	Répartition végétale	Positionnement cellulaire	Références
Flavones	Apigénine, lutéoline	Céleri, persil, thym, basilic	Vacuole, cytoplasme	(Panche et al., 2016)
Flavonols	Quercétine, kaempférol	Oignons, pommes, brocoli	Paroi cellulaire, cytoplasme	(Beecher, 2003)
Flavanones	Naringénine, hésprétine	Agrumes (orange, citron)	Vacuole	(Kumar & Pandey, 2013)
Flavanols	Catéchines, épicatechines	Thé vert, cacao, raisin	Cytoplasme, chloroplastes	(Manach et al., 2004)
Anthocyanidines	Cyanidine, delphinidine	Fruits rouges, raisins, fleurs colorées	Vacuoles	(Scalbert et al., 2005)
Isoflavones	Génistéine, daidzéine	Soja, trèfle, légumineuses	Cytoplasme	(Beecher, 2003)

V.4. Répartition et rôle des flavonoïdes dans les plantes

Les flavonoïdes sont largement distribués dans toutes les parties de la plante : feuilles, fleurs, tiges, fruits, racines. Leur concentration varie en fonction du tissu, du stade de développement, et des conditions environnementales (Ferreira et al., 2012). Ils jouent des rôles physiologiques majeurs, notamment : la protection contre les UV, la défense contre les pathogènes, la pollinisation, et la signalisation symbiotique avec les bactéries fixatrices d'azote (pour les isoflavones).

V.5. Propriétés thérapeutiques des flavonoïdes

V.5.1. Activité antioxydante

Grâce à leurs groupes hydroxyles, les flavonoïdes piègent les radicaux libres et

réduisent le stress oxydatif cellulaire, contribuant ainsi à la prévention du vieillissement cellulaire et des maladies cardiovasculaires (Panche et al., 2016).

V.5.2. Activité anti-inflammatoire

Ils modulent l'expression des cytokines pro-inflammatoires (comme TNF- α , IL-6) et inhibent les enzymes telles que la COX-2, impliquées dans la réponse inflammatoire (Kumar & Pandey, 2013).

V.5.3. Modulation de la résistance aux antibiotiques

Plusieurs études récentes ont démontré que les flavonoïdes peuvent inhiber les efflux bactériens, perturber la formation de biofilms, et potentialiser l'effet des antibiotiques classiques (Zhou et al., 2022) ; (D'Andrea, 2020). Par exemple, la quercétine et la naringénine ont montré une synergie avec la ciprofloxacine contre des souches résistantes de *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (Ferreira et al., 2023).

Les flavonoïdes, en tant que sous-groupe majeur des polyphénols, possèdent une richesse structurelle et fonctionnelle remarquable. Leur abondance dans les plantes, leur biodisponibilité relative, et surtout leur potentiel thérapeutique font d'eux des molécules clés dans la recherche biomédicale actuelle, notamment dans la lutte contre la résistance bactérienne croissante aux antibiotiques.

VI. Souches bactériennes étudiées

VI. 1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus est une cocci Gram positif, catalase positif, souvent groupé en amas, appartenant à la famille des Staphylococcaceae (Becker et al., 2004); (Murray et al., 2003). Cette bactérie immobile, asporulée et anaérobie facultative est fréquemment retrouvée sur la peau et dans les narines humaines (Kluytmans et al., 1977). Elle produit diverses toxines, dont les entérotoxines, la toxine du syndrome du choc toxique (TSST-1) et des toxines exfoliatives. Pathogène opportuniste, elle peut provoquer des infections cutanées, des intoxications alimentaires aiguës ainsi que des infections systémiques graves (Le Loir et al., 2003); (Murray et al., 2003). La vancomycine est utilisée en cas de résistance à la méthicilline (Hansra & Shinkai, 2011), bien que des souches résistantes soient de plus en plus fréquentes (Eisenstein, 2008) (Collins & Kennedy, 1999).

VI.2. *Pseudomonas spp.*

Les bactéries du genre *Pseudomonas*, notamment *P. aeruginosa*, sont des bacilles Gram négatif, aérobies stricts, mobiles par un flagelle polaire, appartenant à la famille des Pseudomonadaceae (Willcox, 2007) ; (Kayser et al., 2007). Ces bactéries opportunistes colonisent principalement les patients immunodéprimés, provoquant des infections pulmonaires sévères, notamment chez les personnes atteintes de mucoviscidose (Liu & Mercer, 1963); (Feldman et al., 1998); (Banerjee & Stableforth, 2000). Elles présentent une multirésistance préoccupante, bien qu'elles puissent être sensibles à des antibiotiques à large spectre comme les carbapénèmes, les fluoroquinolones ou les polymyxines (Banerjee & Stableforth, 2000).

VI.3. *Escherichia coli*

Escherichia coli entéropathogène est un bacille Gram négatif, mobile ou non, anaérobie facultatif, appartenant à la famille des Enterobacteriaceae (Nataro et al., 2007). Il est responsable de diarrhées aiguës non sanglantes, notamment chez les enfants dans les pays en développement (Trabulsi et al., 2002); (Wilson et al., 2001). La pathogénicité réside dans la formation de lésions d'attachement/effacement au niveau de l'intestin (Pothoulakis, 2009). Cette bactérie montre une sensibilité variable aux antibiotiques, avec une résistance croissante aux bêta-lactamines et fluoroquinolones (Ochoa & Cleary, 2009).

VI.4. *Bacillus cereus*

Bacillus cereus est un bacille Gram positif, sporulé, aérobie facultatif, formant souvent des chaînes courtes (Enosi Tuipulotu et al., 2021). Certaines souches produisent des toxines responsables d'intoxications alimentaires de type émétique ou diarrhéique (Ehling-Schulz et al., 2010) et (Granum & Lund, 1997). Ces intoxications sont généralement bénignes et de courte durée. Bien que sensibles à plusieurs classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, aminoglycosides), certaines souches produisent des bêta-lactamases leur conférant une résistance aux pénicillines et céphalosporines (Bottone, 2010); (López, 2008).

VI.5. *Klebsiella spp.*

Les *Klebsiella spp.* Sont des bacilles Gram négatif encapsulés, non mobiles, souvent producteurs de colonies mucoïdes, appartenant aux Enterobacteriaceae (Janda & Abbott 2006). Ce sont des agents pathogènes impliqués dans des infections nosocomiales sévères (pneumonies, infections urinaires, septicémies) notamment chez les patients immunodéprimés (Abbott, 2007). La résistance aux antibiotiques est préoccupante, avec l'émergence de souches produisant des bêta-lactamases à spectre étendu et des carbapénémases (Podschun & Ullman, 1998).

Chapitre II

Matériels et Méthodes

Le présent travail a porté sur l'analyse *in vitro* de l'effet synergique entre les extraits des flavonoïdes totaux issus de deux plantes médicinales (*T.vulgaris* et *O.basilicum*) et des antibiotiques de référence, contre des souches bactériennes pathogènes multi résistantes (MDR). Les expérimentations ont été réalisées au laboratoire de microbiologie et de phytochimie du Centre de Recherche des Sciences Pharmaceutiques (CRSP).

I. Matériels

I.1.Matériel biologique

I.1.1. Plantes médicinales

Les deux espèces médicinales étudiées, *T. vulgaris* et *O. basilicum*, ont été récoltées respectivement en avril 2025 dans la région de Draa Ouled Salah (El Milia, Jijel) et en mars 2025 dans la région de Tolga, wilaya de Biskra, Algérie. L'identification botanique des deux plantes a été réalisée par Mme Kara Ali W., docteure à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 et membre dans le Laboratoire de Biologie et de l'Environnement. Pour chaque espèce, les parties aériennes (feuilles, fleurs et tiges) ont été soigneusement nettoyées afin d'éliminer toute impureté, puis séchées à l'ombre, à l'abri de l'humidité et de la lumière directe. Après séchage, elles ont été broyées pour obtenir des poudres fines, stockées ultérieurement dans des conditions adéquates en vue de l'extraction des flavonoïdes totaux.

I.1.2. Souches bactériennes

Dans le cadre de l'évaluation de l'effet inhibiteur des extraits de flavonoïdes totaux issus des plantes *T. vulgaris* et *O. basilicum* sur la résistance bactérienne aux antibiotiques, cinq souches bactériennes ont été sélectionnées. Il s'agit de trois souches à Gram négatif et de deux souches à Gram positif, fréquemment impliquées dans diverses infections humaines. Ces souches ont été isolées à partir d'échantillons cliniques collectés au niveau du laboratoire de microbiologie de l'Hôpital Pédiatrique Mansourah Constantine, à partir des urines. L'identification bactérienne a été réalisée selon les méthodes classiques de culture et de classification microbiologique.

Le tableau suivant présente les différentes espèces bactériennes testées, leur appartenance taxonomique ainsi que leur origine :

Tableau 11. Les espèces bactériennes testées

Type de bactérie	Espèce	Famille	Source
Bactéries à Gram négatif	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Enterobacteriaceae	Échantillon clinique
	<i>Escherichia coli</i>	Enterobacteriaceae	Échantillon clinique
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pseudomonadaceae	Échantillon clinique
Bactéries à Gram positif	<i>Staphylococcus aureus</i>	Staphylococcaceae	Échantillon clinique
	<i>Bacillus cereus</i>	Bacillaceae	Échantillon clinique

Les souches ont été stockées avant utilisation dans des conditions appropriées, à savoir dans des tubes contenant 3 ml de gélose inclinée, conservés à température ambiante afin de préserver leur viabilité.

I.1.3. Les antibiotiques utilisés

Dans le cadre de cette étude, quatre antibiotiques (ATB) appartenant à des classes pharmacologiques différentes ont été utilisés dans le but d'évaluer la résistance des souches bactériennes isolées, ainsi que la potentialité des extraits flavonoïdiques totaux à inhiber cette résistance. Les antibiotiques testés sont :

- Amoxicilline : une β -lactamine à large spectre d'action, agissant par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne ;
- Doxycycline et Oxytétracycline : deux tétracyclines à large spectre, connues pour leur capacité à inhiber la synthèse protéique bactérienne ;
- Enrofloxacin : une fluoroquinolone de troisième génération, agissant par inhibition de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase IV.

Ces ATB ont été choisis en raison de leur usage courant en médecine vétérinaire et humaine, ainsi que pour leur représentativité des principales classes thérapeutiques. Ils ont été employés seuls ou en association avec les extraits flavonoïdiques afin d'évaluer l'effet potentiel de ces derniers sur la modulation ou l'inhibition de la résistance bactérienne.

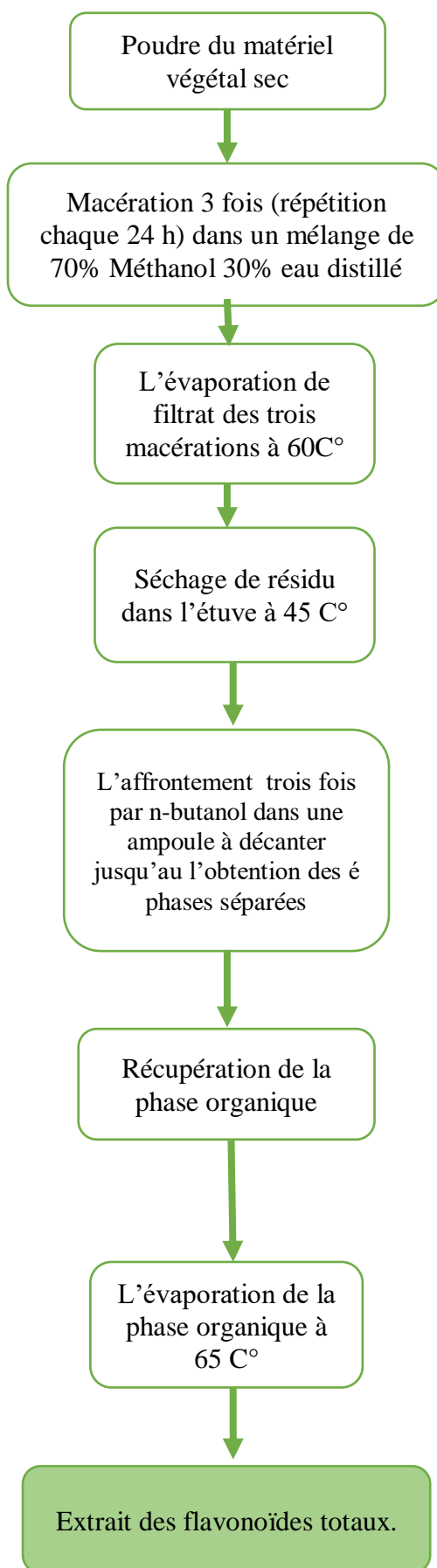
I.2. Réactifs chimiques

Plusieurs réactifs chimiques et solvants ont été utilisés au cours de nos expériences. Ils ont tous été obtenus auprès de la société Sigma-Aldrich .

II. Méthodes

II.1. Préparation de l'extrait des flavonoïdes totaux

L'extraction des flavonoïdes, qu'ils soient sous forme aglycone ou glycosylée, a été réalisée selon une méthode inspirée de celle décrite par (Harborne J. , 1998), en faisant macérer un échantillon de 80 g de poudre végétale (incluant tiges, feuilles et fleurs) dans 1000 ml d'un mélange méthanol/eau (7:3, v/v) pendant 24 heures ; après filtration, cette opération a été répétée trois autres fois avec le même solvant, la dernière macération ayant été effectuée sous chauffage afin d'optimiser l'extraction; les différents filtrats ont ensuite été réunis et concentrés sous pression réduite à une température inférieure à 60 °C jusqu'à évaporation complète du solvant ; le résidu sec obtenu a été remis en suspension dans de l'eau bouillante et laissé au repos pendant toute une nuit avant d'être filtré à l'aide d'un papier filtre pour éliminer les impuretés insolubles ; la phase aqueuse claire ainsi obtenue a été soumise à une extraction liquide-liquide avec du n-butanol dans une ampoule à décanter, conduisant à la formation de deux phases (une phase organique supérieure et une phase aqueuse inférieure) ; cette dernière a subi une seconde extraction avec le même solvant pour maximiser la récupération des flavonoïdes ; enfin, la totalité de la phase organique a été concentrée à sec à 65 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif, puis lyophilisée pour obtenir une poudre sèche constituant l'extrait des flavonoïdes totaux utilisé dans la présente étude. Le schéma global de la procédure d'extraction est illustré dans la Figure 7.



II.2. Screening

Figure 7: Etapes d'extraction des flavonoïdes totaux

phytochimique

Le screening phytochimique des différentes classes de flavonoïdes ainsi que des coumarines et des tanins a été réalisé sur l'extrait des flavonoïdes totaux (Tableau 12).

Tableau 12. Le Screening phytochimique des différentes classes de flavonoïdes

Métabolites	Méthode	Résultats attendus	Références
Flavones	Test de Shinoda : 1 mL d'extrait + limaille de magnésium (2–3 morceaux) + 3–5 gouttes HCl concentré (37%)	Rose vif ou rouge foncé	(Harborne J. , 1998)
Flavonols (OH libre en C3 ou C5)	Test au chlorure d'aluminium (AlCl_3 2%) : 1 mL d'extrait + 1 mL AlCl_3 (2%) dans l'éthanol	Formation d'une couleur jaune lumineux	(Markham, K.R, 1982)
Flavanones B	Test au chlorure d'aluminium (AlCl_3 5%) : 1 mL d'extrait + 1 mL AlCl_3 (5%) dans l'éthanol	Formation d'une couleur jaune intense virant à l'orange	(Mabry, T.J. et al., 1970)
Flavonols glycosylés	Test à l'ammoniaque diluée (NH_4OH) : 1 mL d'extrait + 2–3 gouttes de NH_4OH (10%) dans l'eau distillée	Jaune pâle qui disparaît avec HCl	(Geissman,T.A., 1963)
Flavonoïdes polyhydroxylés	Test au borate de sodium (NaBO_2 1%) : 1 mL d'extrait + 1 mL NaBO_2 (1%) dans l'eau distillée	Couleur jaune ou fluorescence sous UV	(Mabry, T.J. et al., 1970)
Tanins	2 mL d'extrait + 3 gouttes de FeCl_3 (1%)	Formation d'une couleur bleu-vert ou violette	(Sofowora, A., 1993)
Coumarines	2 mL d'extrait + 2 mL de chloroforme, exposition à la lumière UV	Formation d'une fluorescence vert ou bleu	(Evans, W.C.,2002)

II.3. Etude quantitative

II. 3.1. Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes totaux présents dans l'extrait de *T. vulgaris* (FTTV) et d'*O. Basilicum* (FTOB) a été réalisée à l'aide d'une méthode colorimétrique basée sur la complexation des flavonoïdes avec le trichlorure d'aluminium (AlCl_3), entraînant l'apparition d'une coloration mesurable par spectrophotométrie. Plus précisément, 1 mL de chaque extrait, dissous dans le méthanol à une concentration appropriée, a été mélangé à 1 mL d'une solution d' AlCl_3 à 2 % (préparée dans le méthanol). Après une incubation de 10 minutes à température ambiante, l'absorbance du mélange a été mesurée à 430 nm. La quantification a été effectuée à l'aide d'une courbe d'étalonnage construite à partir de la quercétine, utilisée comme étalon, à des concentrations comprises entre 0 et 40 $\mu\text{g/mL}$, dans les mêmes conditions expérimentales que les extraits. Les résultats ont été exprimés en milligrammes équivalents de quercétine par gramme d'extrait sec (mg EQ/g E), selon la méthode décrite par (Changet al., 2002).

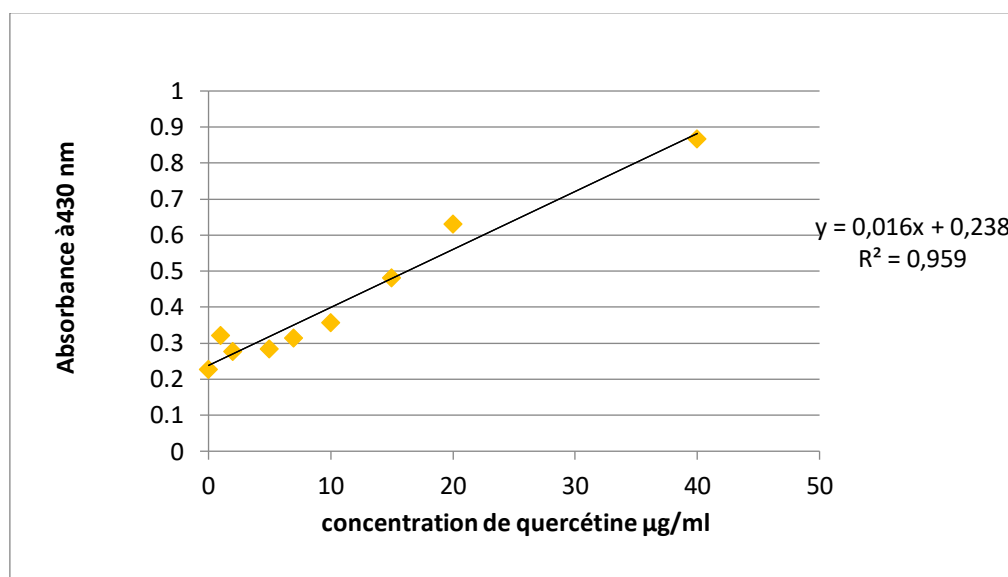


Figure 8 . Courbe d'étalonnage de la quercétine

II.3.2. Dosage des polyphénols totaux

La quantification des polyphénols totaux présents dans les extraits de *T. vulgaris* (PTTV) et *O. basilicum* (PTOB) a été réalisée en suivant la méthode du bleu de Prusse, décrite initialement par (Butler, 1977) puis modifiée par (Graham, 1992). Cette méthode repose sur l'oxydation du ferricyanure de potassium ($K_3Fe(CN)_6$) par les composés phénoliques, générant des ions ferreux (Fe^{2+}). Ces derniers interagissent ensuite avec le chlorure ferrique ($FeCl_3$) pour former un complexe bleu intense, dit "bleu de Prusse", dont l'absorbance maximale est mesurée à 700 nm.

En pratique, un volume de 0,1 ml d'extrait (dilué soit dans l'eau distillée soit dans du méthanol) est mélangé à 3 ml d'eau distillée. Après agitation, 1 ml de solution de ferricyanure de potassium à 0,016 M est ajouté, suivi, une minute plus tard, de 1 ml de chlorure ferrique à 0,02 M dissous dans une solution d'HCl à 0,1 N. Après 15 minutes d'incubation, 5 ml d'une solution stabilisante (préparée avec 30 ml de gomme arabique à 1 %, 30 ml d'acide phosphorique à 85 %, et 90 ml d'eau distillée) sont ajoutés. La lecture de l'absorbance est ensuite effectuée à 700 nm.

La concentration des polyphénols totaux est déterminée en utilisant une courbe d'étalonnage établie avec de l'acide gallique (dans une gamme de 0 à 2 µg/ml), et les résultats sont exprimés en milligrammes équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait sec (mg EAG/g E).

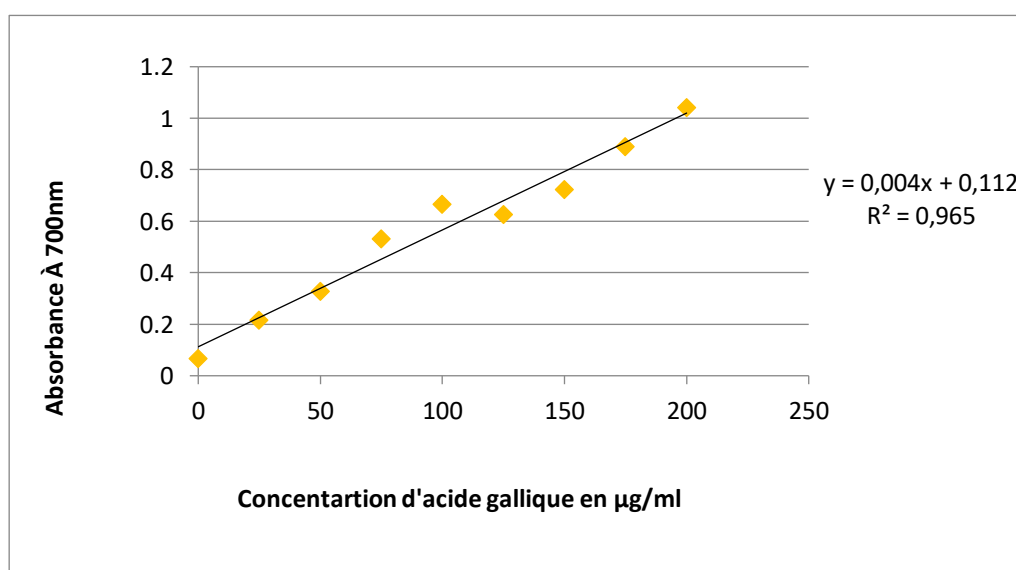


Figure 9. Courbe d'étalonnage d'acide gallique.

II.4. Etude qualitative (Chromatographie sur couche mince)

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une méthode de séparation basée sur la différence de migration des constituants d'un extrait en fonction de leur affinité relative pour la phase mobile (généralement un mélange de solvants choisi selon le type de séparation recherché) et la phase stationnaire (souvent constituée de gel de silice ou de polyamide). Bien que cette technique ne permette pas une identification formelle des composés, elle fournit des indications utiles, notamment à travers le rapport frontal (R_f) et la coloration des taches, qui peuvent orienter vers une hypothèse sur la structure des substances présentes.

II.4.1. Protocole de la CCM sur gel de silice

Les analyses ont été réalisées à l'aide de plaques de gel de silice fixées sur un support rigide en aluminium.

➤ **Dépôt de l'échantillon** : Un volume de 2 μ l de l'extrait est déposé à l'aide d'une micropipette sur la plaque, à environ 1,5 cm du bord inférieur.

➤ **Développement chromatographique** : Les plaques sont ensuite placées dans des cuves contenant la phase mobile (système d'éluate) à environ 0,5 cm de hauteur. Les systèmes d'éluate utilisés sont les suivants :

A. Acide acétique 20 %

B. Toluène/Acétone (2/3)

C. Acétate d'éthyle/ Méthanol/ Eau (7/2/10)

➤ **Observation** : Après migration complète et séchage à l'air, les plaques sont observées sous une lampe UV à 254 nm et 365 nm.

Analyse visuelle : Les couleurs des spots ainsi que leurs distances de migration ont été notées.

II.4.2. Calcul du rapport frontal (R_f)

Pour chaque spot observé, le facteur de rétention (R_f) a été calculé selon la formule suivante :

$R_f = \text{Distance parcourue par la substance} / \text{Distance parcourue par le solvant}$

L'association des valeurs de R_f avec les colorations observées fournit des indications préliminaires sur la nature structurale des composés présents, notamment des substances flavoniques.

II.5. Évaluation de l'effet inhibiteur des flavonoïdes totaux des extraits de *T.vulgaris* et *O.basilicum* contre la résistance aux antibiotiques – Méthode des disques

L'évaluation de l'effet inhibiteur des flavonoïdes totaux des extraits de deux plantes a été réalisée en suivant la méthode standardisée des disques diffusibles utilisée pour les antibiogrammes, selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé. La particularité de cette approche réside dans l'utilisation de disques imprégnés d'un mélange d'un antibiotique et d'un extrait de flavonoïdes totaux (Bauer et al., 1966).

II.5.1. Milieu de culture

Le support utilisé pour les tests est la gélose Mueller-Hinton (MH), versée dans des boîtes de Pétri sur une épaisseur uniforme de 4 mm. Les boîtes sont laissées à température ambiante jusqu'à séchage complet avant utilisation.

II.5.2. Préparation de l'inoculum

À partir de cultures pures âgées de moins de 24 heures, développées sur un milieu solide, des colonies bien isolées et morphologiquement similaires ont été prélevées à l'aide d'une anse de platine. Celles-ci ont été suspendues dans 5 ml de solution physiologique stérile (NaCl 0,9 %), puis homogénéisées. La turbidité de la suspension a été ajustée pour correspondre à une densité de 0,5 selon l'échelle de McFarland (absorbance entre 0,08 et 0,10 à 625 nm).

II.5.3. Ensemencement

L'ensemencement a été réalisé dans les 15 minutes suivant la préparation de l'inoculum.

Après solidification du milieu Mueller-Hinton dans les boîtes de Pétri, un écouvillon stérile a été imbibé de la suspension bactérienne, puis essoré contre la paroi interne du tube pour éliminer l'excès de liquide. La gélose a été ensemencée en passant l'écouvillon sur toute sa

surface, selon trois passages successifs en stries serrées, en tournant la boîte de 60° à chaque passage. Une dernière passe a été effectuée sur la périphérie du milieu.

Remarque : Pour chaque boîte, un nouvel écouvillon doit être rechargé pour garantir l'uniformité.

II.5.4. Préparation des disques

Des disques de 6 mm de diamètre ont été découpés dans du papier Wattman n°3, puis stérilisés à 121°C pendant 15 minutes à l'autoclave. Quatre types de disques ont été préparés :

- **Disques antibiotiques seuls** : imprégnés de 20 µl de solution ATB (4 mg/ml) ;
- **Disques contenant uniquement l'extrait** : imprégnés de 20 µl de l'extrait de flavonoïdes totaux (20 mg/ml) ;
- **Disques combinés extrait/antibiotique** : imprégnés de 20 µl d'extrait (EFTTV ou EFTOB) dissous dans le Diméthylsulfoxyde (DMSO) (20 mg/ml) et 20 µl d'antibiotique (4 mg/ml) ;
- **Disques témoins négatifs** : imprégnés uniquement de DMSO.

Ces disques ont été déposés délicatement sur les milieux préalablement ensemencés.

II.5.5. Incubation et lecture

Les boîtes ont été pré-incubées à température ambiante pendant 30 minutes, puis transférées en étuve à 37°C pour une incubation de 24 à 48 heures, en fonction de la souche testée.

II.5.6. Critères d'évaluation de diamètres d'inhibition et de typologie des interactions synergiques

Les diamètres des zones d'inhibition (ZI), exprimés en millimètres, ont été mesurés autour de chaque disque après incubation. Chaque essai a été réalisé en triplicat, et les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart-type (SD). L'interprétation de l'activité antibactérienne a été effectuée selon les critères suivants :

- **ZI < 8 mm** : souche résistante (–)
- **9 mm \leq ZI < 14 mm** : activité modérée (+)

- $15 \text{ mm} \leq \text{ZI} < 19 \text{ mm}$: activité importante (++)
- $\text{ZI} \geq 20 \text{ mm}$: activité très élevée (+++)

En ce qui concerne les **disques combinés (ATB + extrait)**, le **type d'interaction** entre les flavonoïdes totaux et les antibiotiques a été déterminé par comparaison avec les effets individuels de chaque composé, selon les principes suivants :

- **Synergie totale** : la ZI combinée est significativement plus grande que la somme des zones observées pour l'ATB et l'extrait séparément.
- **Synergie partielle** : la ZI est légèrement supérieure à l'effet le plus élevé observé individuellement.
- **Effet additif** : la ZI combinée est approximativement égale à la somme des effets individuels sans amélioration significative.
- **Antagonisme** : la ZI combinée est inférieure à l'effet de l'antibiotique ou de l'extrait seul.
- **Indifférence** : la ZI combinée est comparable à l'une des deux zones individuelles, sans gain d'efficacité.

II.6. Analyse statistique

Toutes les expériences ont été réalisées en triplicat. Les données obtenues sont présentées sous forme de moyenne \pm déviation standard ($n = 3$).

Chapitre III

Résultats et discussion

Dans ce chapitre, nous présentons et analysons les résultats expérimentaux obtenus dans le cadre de l'évaluation de l'effet des extraits flavonoïdiques totaux issus de *T. vulgaris* et *O. basilicum* sur la résistance bactérienne à plusieurs antibiotiques de référence. L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'association de ces extraits avec des antibiotiques pouvait moduler ou inhiber la résistance chez certaines souches pathogènes multi résistantes, isolées à partir d'échantillons cliniques. Les tests réalisés *in vitro* ont permis de comparer, pour chaque souche, les effets des antibiotiques seuls, des extraits seuls, ainsi que des combinaisons extrait-antibiotique, en se basant sur les diamètres des zones d'inhibition. Une attention particulière a été portée à l'identification des interactions synergiques ou antagonistes, ainsi qu'à la mise en évidence d'un éventuel effet modulateur des extraits sur les mécanismes de résistance bactérienne. Les résultats obtenus seront discutés à la lumière des données de la littérature récente, en lien avec la composition phytochimique révélée des extraits et les profils spécifiques de sensibilité des souches testées.

I. Rendement d'extraction des flavonoïdes totaux

Le rendement d'extraction des flavonoïdes totaux de *T.vulgaris* (EFTTV) et *O.basilicum* (EFTOB), obtenue selon la méthode de (Harborne, J.B., 1975), a été calculé par rapport au poids sec de la poudre végétale. Le résultat du rendement a été exprimé en pourcentage (%) (Figure 10).

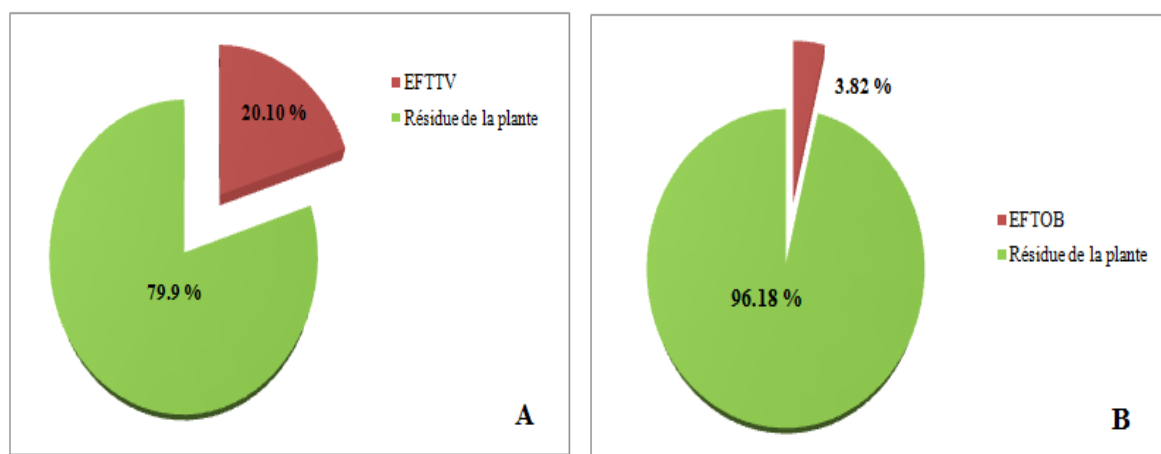


Figure 10. Le pourcentage de rendement EFTTV et EFTOB

L'analyse du rendement d'extraction des flavonoïdes totaux, obtenue selon la méthode de (Harborne, J.B., 1975), montre une nette différence entre les deux espèces végétales étudiées. Le rendement enregistré pour *T.vulgaris* s'élève à 20,1 %, tandis que celui d'*O.basilicum* est beaucoup plus faible, avec seulement 3,82 %. Cette différence significative peut être interprétée

comme une indication de la richesse intrinsèque du thym en composés phénoliques, en particulier en flavonoïdes, ce qui corrobore les résultats rapportés par (Anwar, 2021), qui a obtenu un rendement de 21,6 % à l'aide d'un solvant hydro-alcoolique (80 % éthanol), très proche de celui observé dans notre étude. En revanche, (Mehmood et al., 2015) ont noté un rendement bien inférieur (9,64 %) en utilisant une extraction aqueuse, soulignant ainsi l'importance du choix du solvant sur la récupération des métabolites secondaires.

Concernant le basilic, le rendement observé (3,82 %) est comparable à ceux obtenus par (Yasser, 2021) avec des solvants organiques moins polaires, tels que le dichlorométhane (2,93 %) et l'acétate d'éthyle (2,30 %). Toutefois, ce même auteur a rapporté un rendement méthanolique bien plus élevé (28,61 %), illustrant une fois de plus l'impact majeur de la polarité du solvant sur l'efficacité de l'extraction. En effet, les solvants polaires comme le méthanol ou les mélanges méthanol/eau sont plus efficaces pour extraire les flavonoïdes hydrosolubles, notamment les flavonols, flavanones et flavonoïdes polyhydroxylés détectés dans nos extraits.

Outre la nature du solvant, d'autres facteurs peuvent expliquer les écarts observés dans les rendements d'extraction. La partie de la plante utilisée joue un rôle crucial : les feuilles sont souvent plus concentrées en flavonoïdes que les tiges ou les fleurs (Fadili et al., 2015). De plus, la méthode d'extraction, les conditions expérimentales (température, durée de macération, agitation), ainsi que les conditions de récolte (période, localisation géographique, composition du sol, ensoleillement) influencent de manière notable la concentration finale des extraits (Salehi et al., 2016). En résumé, le rendement élevé obtenu avec *T. vulgaris* témoigne de son potentiel phytothérapeutique et justifie son utilisation fréquente comme source de flavonoïdes bioactifs. À l'inverse, le rendement modeste du basilic dans cette étude pourrait être amélioré par l'optimisation des paramètres d'extraction, en particulier le choix du solvant et l'enrichissement en feuilles.

II. Screening phytochimique

Les tests phytochimiques ont révélé la présence de divers types des flavonoïdes, comme illustré dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13. Résultats de screening phytochimique des EFTTV et EFTOB

Métabolites	EFTTV	EFTOB	Couleur
Flavone	+	++	Rose vif
Flavonols (-OH libre sur C ₃ ou C ₅)	+	++	couleur jaune lumineux
Flavonols glycosylés	-	+	Jaune pâle disparaît avec HCl dans EFTOB
Flavonoïdes polyhydroxylés	+	+	jaune
Flavanones B	-	+	Couleur jaune intense virant à l'orange dans EFTOB
Coumarines	-	-	/
Tanins	+	+++	couleur bleu vert

L'analyse phytochimique des extraits (EFTTV) et (EFTOB) a permis de mettre en évidence la présence de divers métabolites secondaires, avec une richesse plus marquée dans l'extrait de l'*O.basilicum*.

La détection des Flavones dans les deux extraits, avec une intensité plus importante dans celui du basilic, confirme les observations rapportées par (Kumar, 2020) et (Jain, 2022), qui ont documenté la présence de ces composés dans les deux espèces. De même, les flavonols à groupements hydroxyles libres (en position C3 ou C5) ont été détectés dans les deux cas, ce qui est en accord avec les résultats de (Ghasemzadeh et al., 2016), soulignant leur rôle antioxydant majeur.

Les flavonols glycosylés n'ont été détectés que dans *O. basilicum*, ce qui contraste avec les travaux de (Wang et al., 1998), qui les ont isolés également dans *T. vulgaris*. Cette divergence peut s'expliquer par des différences dans les protocoles d'extraction, les conditions écologiques ou encore la variabilité chimique intra spécifique.

Les flavonoïdes polyhydroxylés ont été révélés dans les deux extraits, confirmant les résultats de (Foroughi et al., 2024) concernant *T. vulgaris* et ceux de (Ghasemzadeh et al., 2016) pour *O. basilicum*, qui mentionnent notamment la quercétine comme flavonoïde majoritaire.

La flavanone B (comme la naringénine) a été détectée uniquement dans *O. basilicum*, bien qu'elle ait été identifiée dans les deux plantes par (Ayoub et al., 2022) et (Ciriello et

al.,2022). L'absence de ce composé dans le thym pourrait être liée à des facteurs environnementaux, à la méthode d'extraction ou à la période de récolte, influençant la biosynthèse des métabolites secondaires.

Concernant les coumarines, leur absence dans nos extraits contraste avec les résultats de (Elsherif, 2023), qui les a rapportées dans *T. vulgaris*. Il est possible qu'elles soient présentes en concentrations faibles, non détectées par les méthodes utilisées. Elles sont souvent associées à d'autres composés phénoliques, tels que les flavonoïdes et l'acide rosmarinique, comme le souligne (Dong et al., 2013).

Enfin, les tanins ont été détectés dans les deux extraits, avec une concentration plus élevée dans *O. basilicum*. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par (khalel.M.E, 2023) et (Shaban, 2015), soulignant la richesse de ces plantes en composés phénoliques.

Ces résultats confirment que les deux plantes étudiées constituent une source intéressante de composés phénoliques, notamment les flavonoïdes, avec une richesse plus marquée pour *O. basilicum*. Cela justifie leur utilisation traditionnelle et encourage leur valorisation en tant qu'agents bioactifs d'intérêt pharmacologique.

III. Etude quantitative

Pour caractériser les extraits des flavonoides totaux obtenus à partir des parties aériennes de *T. vulgaris* et *O. basilicum*, une quantification des flavonoïdes et des polyphénols totaux a été réalisée. Ce choix repose sur l'importance biologique reconnue de ces composés, notamment leurs propriétés antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires. Les flavonoïdes, en particulier, constituent une classe majeure de polyphénols, largement étudiée pour ses effets bénéfiques sur la santé humaine.

III. 1. Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes totaux dans les extraits des parties aériennes de *Thymus vulgaris* et *Ocimum basilicum* a été effectuée par spectrophotométrie UV-Visible selon la méthode colorimétrique au trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$). Une courbe d'étalonnage a été générée à partir de solutions standards de quercétine (0–40 $\mu g/mL$), dont les absorbances ont été mesurées à 430 nm. Les concentrations en flavonoïdes totaux ont été déterminées par interpolation sur la droite d'étalonnage $Y = 0,016x + 0,238$ $R^2 = 0,959$ / ($R^2 > 0,99$) et exprimées en mg d'équivalents quercétine par gramme d'extrait sec (mg EQ/g) (cf. Figure 11).

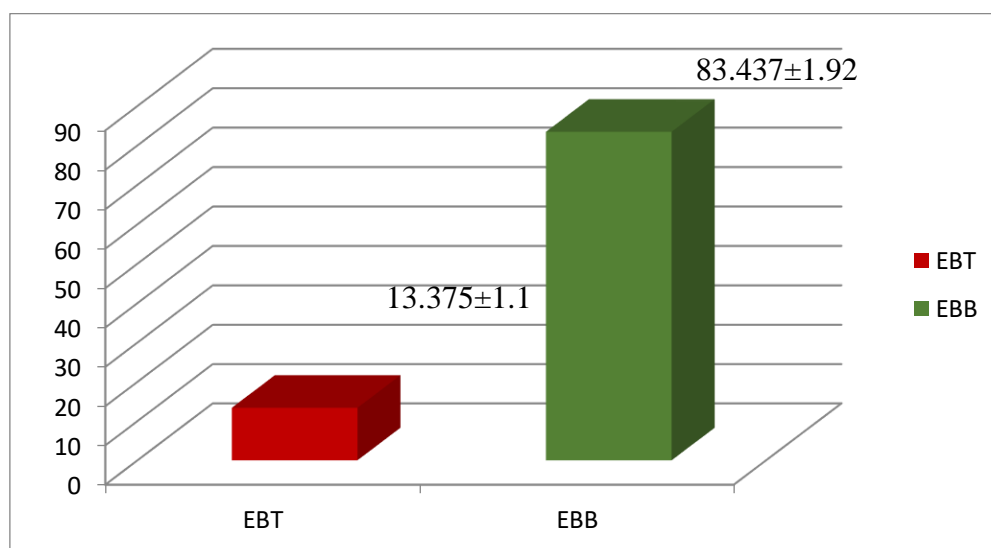


Figure 11. Teneur en flavonoides totaux (exprimée en mg EQ/g d'extrait sec mg EQ/g) dans les EFTTV et l' EFTOB
Chaque valeur représente la moyenne \pm SD (n = 3).

III.2. Dosage des polyphénols

La teneur en polyphénols totaux des extraits flavonoïdiques de *T. vulgaris* et *O. basilicum* a été évaluée par la méthode du bleu de Prusse (Price & Butler, 1977); (Graham, 1992), avec l'acide gallique comme étalon. La mesure d'absorbance a été effectuée à 700 nm. La courbe d'étalonnage générée suit l'équation $Y = 0,004x + 0,112$ ($R^2 = 0,965$). Les concentrations ont été exprimées en mg équivalent acide gallique par gramme de matière sèche (mg EAG/g extrait sec) et illustrées dans la figure 12.

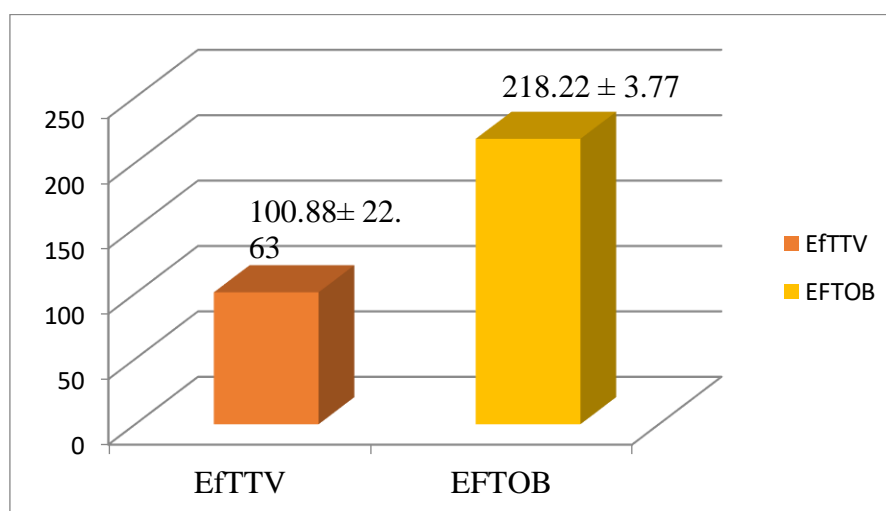


Figure 12. Teneur en polyphénols totaux (exprimée en mg EQ/g d'extrait sec mg EQ/g) dans les EFTTV et EVTOB

Chaque valeur représente la moyenne \pm SD (n = 3).

Les résultats obtenus dans cette étude révèlent une différence marquée dans la composition en métabolites secondaires, notamment en flavonoïdes et polyphénols totaux, entre les extraits butanoliques d'*O.basilicum* (EFTOB) et de *T. vulgaris* (EFTTV). L'extrait d'*O. basilicum* se distingue par une teneur particulièrement élevée en flavonoïdes (83,437 mg EQ/g) et en polyphénols totaux (218,22 mg EAG/g), comparativement à *T. vulgaris* (13,375 mg EQ/g et 100,88 mg EAG/g, respectivement). Ces résultats confirment les données de la littérature, qui soulignent la richesse en composés phénoliques de cette espèce. Par exemple, (Kwee & Niemeyer, 2011) ont rapporté des teneurs en polyphénols totaux comprises entre 100 et 250 mg EAG/g selon le solvant utilisé, tandis que (Sellamuthu et al., 2013) ont observé des concentrations en flavonoïdes de 75 à 90 mg EQ/g dans des extraits méthanoliques. En outre, (Lee et al., 2005) ont identifié dans cette espèce des composés bioactifs majeurs tels que l'acide rosmarinique, la lutéoléine et l'apigénine, connus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antibactériennes (Panche et al., 2016).

En revanche, l'extrait de *T. vulgaris* présente un contenu phénolique plus modeste, ce qui corrobore les résultats de (Ghasemi Pirbalouti et al., 2011), qui ont rapporté des teneurs en flavonoïdes allant de 10 à 20 mg EQ/g, et ceux de (Zgheib et al., 2022), qui ont mesuré des teneurs en polyphénols totaux comprises entre 80 et 120 mg EAG/g selon le solvant utilisé. Cette différence notable peut s'expliquer par la diversité phytochimique intrinsèque aux deux espèces, influencée par des facteurs génétiques et environnementaux, tels que l'origine géographique, le stade phénologique, les conditions de culture, ainsi que la méthode d'extraction employée (Dai & Mumper, 2010) ; (Dewanto et al., 2002). Le choix du butanol, un solvant de polarité intermédiaire, s'avère ainsi particulièrement pertinent pour l'extraction préférentielle des flavonoïdes.

La richesse en flavonoïdes de l'extrait d'*O.basilicum* est d'un intérêt particulier dans le cadre de cette étude, qui vise à explorer le potentiel synergique entre des extraits végétaux riches en composés phénoliques et des antibiotiques conventionnels, face à des souches bactériennes multi résistantes (MDR). Plusieurs recherches ont en effet mis en évidence la capacité de certains flavonoïdes à moduler la résistance bactérienne, notamment par l'inhibition des pompes d'efflux, l'augmentation de la perméabilité membranaire ou l'interférence avec les mécanismes enzymatiques de résistance (Cushnie & Lamb, 2011); (Abreuet al., 2012) (Saracino et al., 2021). De ce fait, l'extrait flavonoïdiques d'*O. basilicum* pourrait induire une

interaction synergique plus marquée avec les antibiotiques, comparativement à celui de *T. vulgaris*, dont l'activité antibactérienne semble davantage attribuable à la présence d'huiles essentielles telles que le thymol et le carvacrol. Ces observations renforcent l'hypothèse selon laquelle l'association de composés naturels à des antibiotiques pourrait constituer une stratégie innovante pour restaurer ou potentialiser l'efficacité des traitements antibiotiques, dans un contexte où l'antibiorésistance représente une menace croissante pour la santé publique.

III.3. Analyse chromatographique des flavonoides par CCM

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) a été employée pour mettre en évidence la composition flavonoïdiques des extraits butanoliques de *T. vulgaris* et *O. basilicum*. Cette méthode repose sur la migration différentielle des composés sur une phase stationnaire de silice activée, selon leur polarité relative et leur affinité pour la phase mobile. L'identification des flavonoides a été réalisée par observation des taches sous UV à 254 nm et 365 nm, en croisant les couleurs et les valeurs de Rf obtenues avec celles décrites dans la littérature (Harborne & Williams, 2000); (Markham, 1982); (Justesen, 2001).

Les résultats détaillés de l'analyse chromatographique des flavonoïdes sont présentés dans les tableaux et les figures ci-dessous (Tableau 14 et 15), indiquant les valeurs de Rf, les couleurs observées ainsi que les types de flavonoïdes présumés selon les références bibliographiques.

Tableau 14. Caractéristiques chromatographiques des flavonoides d'EFTTV

Système éluant	Rf	Couleurs des spots (UV 254/365)	Flavonoides présumés	classe	Référence
Toluène/Acétone (2 :3)	Spot1 :0.38 Spot2 :0.83	Jaune Jaune	Lutéoline, Apigénine	Flavones	(Harborne J. , 1998) ; (Marbry et al.,1970)
Acétate/Méthanol/ Eau (15 :1 :0.5)	0.33	Jaune	Diosmétine	Flavones méthoxylées	(Markham, 1982); (Wagner, 1996)
Acide acétique 20%	0.77	spot violet	Quercétine-3-O glucoside	Flavonols glycosylés	(Wagner & Bladt, 1996)
Chloroforme/ Méthanol (2 :8)	0.89	Bleu violet	- Naringénine, Hespérétine	Flavanones	(Justesen, 2000);

(Marbry et al., 1970)

Tableau 15 . Caractéristiques chromatographiques des flavonoïdes d'EFTOB

Système éluant	Rf	Couleurs des spots (UV 254/365)	Flavonoïdes présumés	classe	Référence
Toluène/Acétone (2 :3)	0.50	Bleu - violet	Lutéoline, Apigénine	Flavones	(Harborne J. , 1998); (Marbry et al., 1970)
Acétate/Méthanol/ Eau (15 :1 :0.5)	0.27	Violet clair	Diosmétine	Flavones méthoxylées	(Markham, 1982); (Wagner & Bladt, 1996)
Acide acétique 20%	0.58	spots violets	Quercétine-3-O glucoside	Flavonols glycosylés	(Wagner & Bladt, 1996)

L'analyse chromatographique par CCM a permis d'identifier plusieurs types de flavonoïdes dans l'EFTTV et l'EFTOB), mettant en évidence une diversité structurale et fonctionnelle notable. Les résultats obtenus (Tableaux 14 et 15) montrent que les deux extraits contiennent des flavonoïdes appartenant principalement aux classes des flavones, flavonols glycosylés et flavanones, mais avec des profils chromatographiques légèrement différents selon la plante.

Chez *T. vulgaris*, la présence de taches jaunes sous UV avec des valeurs de Rf de 0,38 et 0,83 dans le système Toluène/Acétone indique fortement la présence de lutéoline et d'apigénine, deux flavones largement rapportées dans les espèces du genre *Thymus* (Harborne J. , 1998); (Marbry et al., 1970). L'identification de la Diosmétine à Rf = 0,33 dans le système Acétate/Méthanol/Eau confirme également la présence de flavones méthoxylées, connues pour leur activité antioxydante et modératrice de résistance bactérienne (Markham, 1982) et (Wagner & Bladt, 1996). De plus, les taches violettes à Rf = 0,77 en acide acétique 20 % suggèrent la présence de quercétine-3-O-glucoside, un flavonol glycosylé reconnu pour ses effets synergiques avec les antibiotiques (Justesen, 2001). Enfin, les taches bleu-violet observées à Rf = 0,89 dans le système Chloroforme/Méthanol correspondent vraisemblablement à des

flavanones telles que la naringénine et l'hespérétine, dont l'activité antibactérienne a été largement démontrée (Justesen, 2001); (Cushnie & Lamb, 2011).

Dans l'extrait EFTOB d'*O. basilicum*, une configuration similaire a été observée, mais avec des valeurs de Rf légèrement inférieures et des intensités chromatiques plus marquées dans certains systèmes, ce qui pourrait indiquer une concentration plus élevée en certains flavonoïdes. Par exemple, la présence de lutéoline et apigénine à Rf = 0,50 est compatible avec les données rapportées pour les feuilles de basilic riches en flavones (Bais et al., 2012). La diosmétique identifiée à Rf = 0,27 ainsi que la quercétine-3-O-glucoside à Rf = 0,58 confirment un profil similaire à celui de *T. vulgaris*, mais potentiellement plus concentré, comme suggéré par la coloration plus intense des spots.

Ces résultats sont en accord avec les données phytochimiques disponibles dans la littérature. Par exemple, dans une étude comparative, (Ghasemi Pirbalouti et al., 2011) ont identifié des concentrations significatives de flavonoïdes méthoxylés dans *T. vulgaris*, tandis que (Abreu et al., 2012) et (Zgheib et al., 2022) ont mis en évidence une diversité plus large et une teneur plus élevée en flavonoïdes glycosylés dans *O. basilicum*.

III.4. Résultats de l'effet des flavonoïdes totaux des extraits de *T.vulgaris* et *O.basilicum* contre la résistance aux antibiotiques – Méthode des disques

Parmi les souches bactériennes étudiées, toutes ont montré une sensibilité variable vis-à-vis des (ATB) testés, que ce soit en usage seul ou en combinaison avec les extraits de flavonoïdes totaux (EFTTV) et (EFTOB). Toutefois, deux souches ont présenté une résistance marquée à certains antibiotiques : *Pseudomonas aeruginosa* vis-à-vis de l'amoxicilline, et *Escherichia coli* vis-à-vis de l'amoxicilline également. L'étude de l'effet combiné des extraits de flavonoïdes et des antibiotiques sur ces souches résistantes a permis de mettre en évidence une activité potentialisatrice des extraits, révélant des interactions de type synergiques ou additifs, selon les associations testées. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16 . Effet des extraits de flavonoïdes totaux (EFTTV et EFTOB) sur les souches résistantes

Souche bactérienne	ATB	ZI (Cm)	ZI (Cm)	ZI (Cm) ATB - EFTTV)	ZI (Cm)	ZI (Cm) ATB - EFTOB)	Effet de l'extrait
--------------------	-----	---------	---------	----------------------	---------	----------------------	--------------------

		ATB seul	EFTT V		EFTO B		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Amoxicilline	/ Résistance	2±0,09	2.2±0,2	3±0,1	3.2±0,08	Réduction de la résistance
<i>Escherichia coli</i>	Amoxicilline	/ Résistance	1.5±0,08	2.1±0,04	1.8±0,09	2.2±0,09	Réduction de la résistance

Les résultats obtenus mettent en évidence une réduction significative de la résistance chez les deux souches testées, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*, après association de l'amoxicilline avec les extraits butanoliques riches en flavonoïdes totaux de *T. vulgaris* (EFTTV) et *O. basilicum* (EFTOB). Ces souches, initialement résistantes à l'amoxicilline (absence de zone d'inhibition), ont montré une restauration partielle de la sensibilité lors de l'association avec les extraits végétaux.

Par exemple, chez *P. aeruginosa*, aucune inhibition n'est observée avec l'amoxicilline seule (ZI = 0 cm), tandis que l'ajout d'EFTTV augmente la ZI à 2.2±0,2 cm, et l'EFTOB à 3.2±0,08 cm. Une évolution similaire est notée pour *E. coli*, avec une zone d'inhibition passant de 0 cm (ATB seul) à 2.1±0,04 cm (ATB+EFTTV) et 2.2±0,09 cm (ATB+EFTOB). Ces augmentations traduisent un effet modulateur, suggérant une interaction synergique partielle entre les flavonoïdes et l'antibiotique.

L'interprétation de ces résultats s'appuie sur la composition phytochimique des extraits testés. L'extrait d'*O. basilicum* se distingue par une teneur nettement plus élevée en flavonoïdes (83,437 mg EQ/g) et en polyphénols totaux (218,22 mg EAG/g) comparée à celui de *T. vulgaris* (13,375 mg EQ/g et 100,88 mg EAG/g respectivement). Cette richesse est corroborée par la présence de flavonols glycosylés, de flavanones comme la naringénine, et de flavonoïdes polyhydroxylés tels que la quercétine, absents ou faiblement exprimés dans *T. vulgaris* (Ayoub et al., 2012) ; (Ghasemzadeh et al., 2016).

Ces composés sont connus pour leurs propriétés antibactériennes et leur capacité à potentialiser l'activité des antibiotiques en agissant via différents mécanismes : inhibition des pompes d'efflux, perturbation de la perméabilité membranaire, et inhibition d'enzymes impliquées dans la résistance (Cushnie & Lamb, 2011); (Abreu et al., 2012) ; (Saracino et al., 2021). Notamment, la quercétine a été identifiée comme inhibiteur potentiel de la pompe

MexAB-OprM de *P. aeruginosa* (Vásquez et al., 2018) , ce qui pourrait expliquer l'augmentation observée de la sensibilité à l'amoxicilline dans notre étude.

En outre, l'effet plus modeste de l'extrait de *T. vulgaris* pourrait être attribué à sa composition chimique moins riche en flavonoïdes, son activité antibactérienne étant principalement due à des composés volatils comme le thymol et le carvacrol. Cette différence dans la composition explique probablement la variabilité observée dans l'amplitude des effets modulateurs.

Les résultats obtenus sont cohérents avec plusieurs études antérieures ayant démontré l'effet potentialisateur de certains extraits flavonoïdiques. (Djeussi et al., 2013) Ont rapporté une activité antibactérienne accrue contre des souches multi résistantes grâce aux extraits d'*Ocimum gratissimum*, tandis que (Nóbrega et al., 2020) ont observé une restauration de l'activité de la ciprofloxacine en présence de flavonoïdes issus d'*Eugenia uniflora*.

Enfin, il est important de noter que l'efficacité accrue de l'EFTOB pourrait également être liée à la présence combinée d'autres métabolites secondaires tels que les tanins, identifiés en plus grande quantité dans cet extrait, et connus pour renforcer l'effet des polyphénols sur les membranes bactériennes (Borges et al., 2013).

L'association des extraits flavonoïdiques totaux, en particulier celui d'*O. basilicum*, avec l'amoxicilline permet une restauration partielle de l'activité antibactérienne face à des souches initialement multi résistantes. Ces résultats soulignent l'intérêt potentiel de combinaisons phytochimiques-antibiotiques comme stratégie alternative ou adjuvante pour lutter contre l'antibiorésistance, notamment chez des pathogènes tels que *P. aeruginosa* et *E. coli*.

III.5. Étude de l'interaction entre les extraits flavonoïdiques (EFTTV, EFTOB) et les antibiotiques sur des souches bactériennes sensibles :

L'interaction entre les extraits flavonoïdiques totaux de *T. vulgaris* et *O. basilicum* avec différents antibiotiques a été évaluée sur des souches bactériennes sensibles. Ces associations peuvent jouer un rôle préventif important en limitant l'apparition de résistances bactériennes, notamment par la réduction des doses nécessaires d'antibiotiques, ce qui diminue la pression de sélection sur les microorganismes. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux et les figures qui regroupent les zones d'inhibition des extraits seuls, des antibiotiques seuls, ainsi que celles observées pour les combinaisons. L'analyse de ces valeurs permet de déterminer la nature de l'interaction (synergie totale, partielle, additif ou antagonisme).

Tableau 17 . Effets combinés de l' EFTTV et des antibiotiques sur des souches bactériennes sensibles.

Souche bactérienne	Antibiotique	Zone extrait (cm)	Zone ATB (cm)	Zone combinée (cm)	Interaction
<i>Bacillus cereus.</i>	Amoxicilline	2±0,07	4.5±0,09	4.5±0,09	Additif
	Oxytétracycline	2±0,1	5±0,08	7±0,09	Synergie totale
	Doxycycline	2±0,07	5±0,05	5±0,07	Additif
<i>Escherichia coli</i>	Oxytétracycline	3±0,2	4.5±0,09	5±0,06	Additif
	Doxycycline	3±0,05	4±0,05	5±0,03	Synergie partielle
	Enrofloxacin	1.5±0,1	2±0,07	2.3±0,07	Synergie partielle
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amoxicilline	2±0,3	3±0,09	4±0,1	Synergie partielle
	Oxytétracycline	2±0,08	4.5±0,08	5±0,05	Additif
	Doxycycline	1.5±0,2	3±0,08	5±0,08	Synergie totale
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Doxycycline	1.8±0,09	4±0,09	4.5±0,06	Synergie partielle
	Oxytétracycline	2±0,04	4±0,01	5±0,1	Synergie partielle
<i>Staphylococcus aureus</i>	Amoxicilline	1.5±0	2±0,08	4±0,2	Synergie partielle
	Oxytétracycline	3±0,02	4±0,02	4±0,09	Additif
	Doxycycline	3±0,01	4±0,07	5±0,04	Synergie partielle
	Enrofloxacin	1.5±0,1	2±0,12	2.3±0,06	Synergie partielle

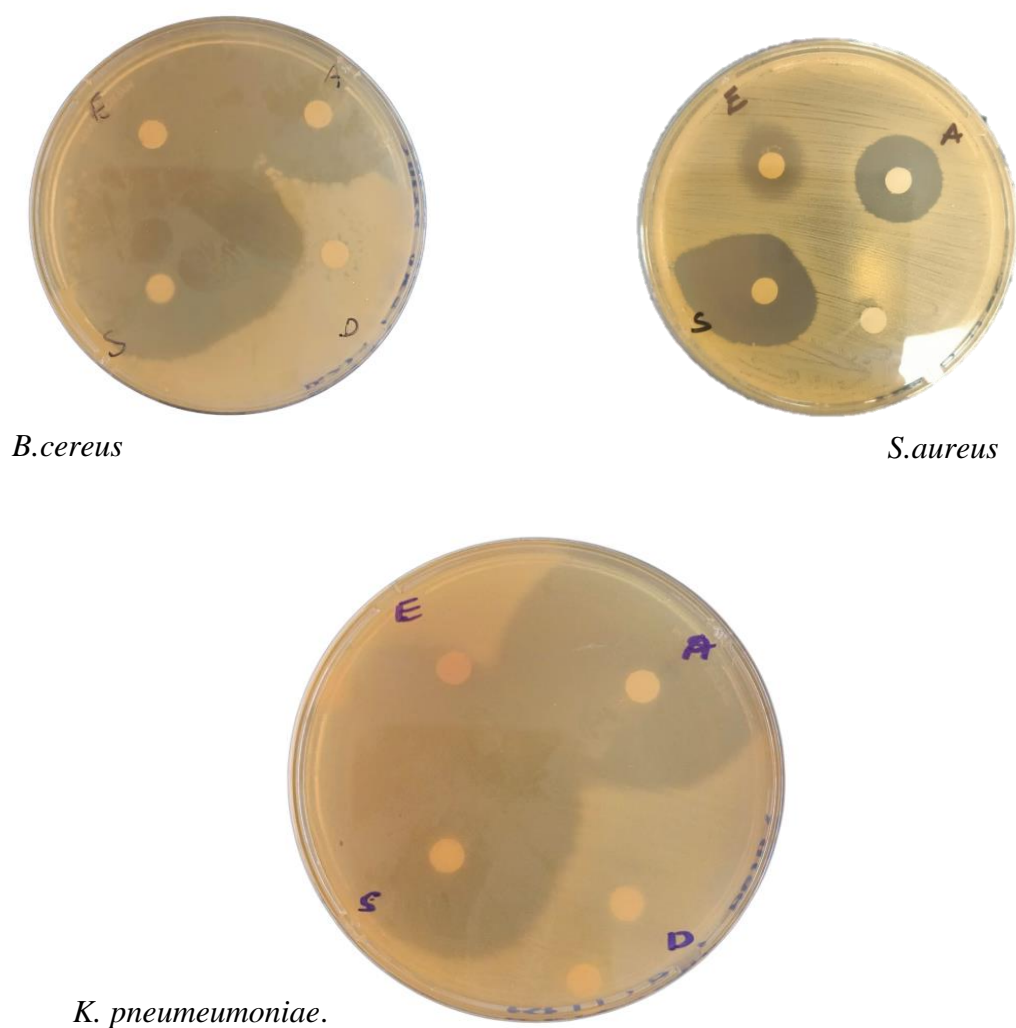


Figure13. Photo du résultat de l'effet additif de l' EFTTV et Oxytétracycline sur des bactéries
E : Extrait A : Antibiotique S : Synergie D : DMSO

Tableau 18 . Effets combinés de l' EFTOB et des antibiotiques sur des souches bactériennes sensibles.

Souche bactérienne	Antibiotique	Zone extrait (cm)	Zone ATB (cm)	Zone combinée (cm)	Interaction
<i>Bacillus cereus</i>	Amoxicilline	3±0,14	4.5±0,09	5.5±0,1	Synergie partielle
	Oxytétracycline	3±0,07	4.5±0,11	2.5±0,09	Antagonisme
	Doxycycline	3±0,2	5.5±0,05	5±0,12	Additif
<i>Escherichia coli</i>	Oxytétracycline	2±0,08	4.5±0,03	4±0,05	Additif
	Doxycycline	2±0,09	4±0,06	3.5±0,1	Antagonisme

	Enrofloxacin	2.1±0,4	1.4±0,2	3.5±0,4	Synergie totale
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Amoxicilline	1.5±0,1	3.5±0,3	4.5±0,08	Synergie partielle
	Oxytétracycline	2±0,07	4±0,03	4.5±0,2	Additif
	Doxycycline	2.3±0,3	3±0,1	3±0,09	Additif
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Doxycycline	2.5±0,05	4±0,4	5±0,3	Synergie partielle
	Oxytétracycline	2±0,03	3±0,08	4±0,08	Additif
<i>Staphylococcus aureus</i>	Amoxicilline	2.5±0,3	2.5±0,3	5±0,7	Synergie totale
	Oxytétracycline	2±0,4	4±0,06	5±0,1	Synergie partielle
	Doxycycline	2±0,04	3.7±0,09	4±0,2	Additif
	Enrofloxacin	2±0,05	1.8±0,02	3.5±0,07	Synergie totale

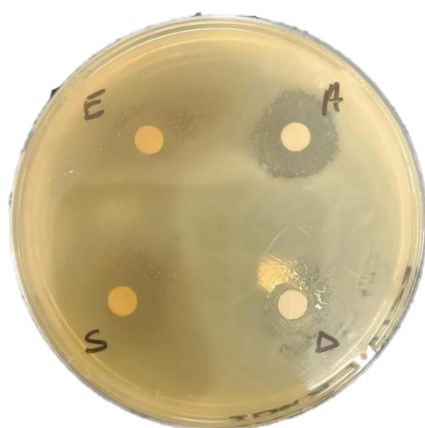
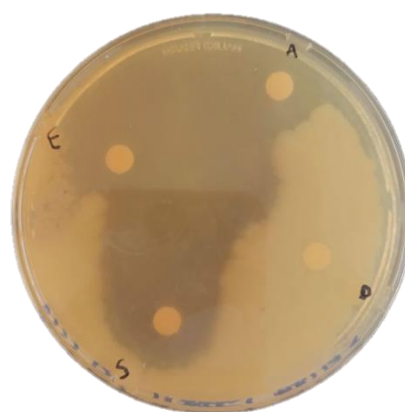
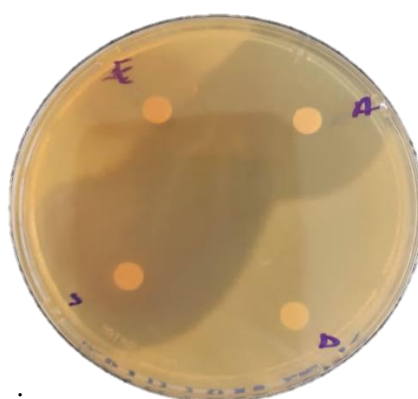
*E.coli*.*B.cereus*.*K. pneumoniae*.

Figure14. Photo du résultat de l'effet synergie totale de EFTOB et Enrofloxacin sur des bactéries.

E : Extrait A : Antibiotique S : Synergie D : DMSO

Les données montrent que l'EFTOB a présenté une efficacité supérieure à celle de *T. vulgaris* l'EFTTV en termes d'interactions synergiques, notamment en association avec l'amoxicilline et l'enrofloxacin contre *S. aureus* et *E. Coli*. Ces observations rejoignent les résultats de (Borges et al., 2013) et (Zgheib et al., 2022), qui ont mis en évidence une forte synergie entre les flavonoïdes d'*O.basilicum* et certains ATB, en particulier les β -lactamines et les fluoroquinolones. En revanche, bien que *T. vulgaris* présente une activité antibactérienne intrinsèque, ses interactions avec les ATB ont été globalement plus limitées à des effets additifs, ce qui corrobore les résultats de (Ghasemi Pirbalouti et al., 2011), soulignant une efficacité modérée des extraits flavonoïdiques de cette espèce hors contexte des huiles essentielles.

Les données chromatographiques confirment ces résultats : le profil flavonoïdique plus riche et plus diversifié de l'EFTOB pourrait expliquer sa meilleure capacité à potentialiser l'activité antibiotique, notamment par une action synergique marquée. À l'inverse, le spectre plus limité des flavonoïdes dans l'EFTTV se reflète dans des effets majoritairement additifs, ce qui corrobore les tendances observées dans les tests d'interactions. Cette cohérence entre la composition phytochimique et l'activité biologique souligne l'importance de la richesse en flavonoïdes actifs dans l'optimisation des stratégies combinatoires.

Sur le plan biologique, la nature des flavonoïdes identifiés dans les extraits est particulièrement significative pour comprendre leur mode d'action antibactérien. Les flavones, telles que la lutéoline et l'apigénine, sont bien connues pour leur capacité à inhiber la formation de biofilms, à perturber la perméabilité de la membrane bactérienne, ainsi qu'à moduler l'expression des gènes de résistance, ce qui fragilise les bactéries face aux agents antibactériens (Cushnie & Lamb, 2011) ; (Djeussi et al., 2013). De leur côté, les flavonols glycosylés comme la quercétine-3-o-glucoside sont largement documentés pour leur capacité à exercer un effet synergique marqué avec les antibiotiques β -lactamines et les fluoroquinolones, notamment par inhibition des pompes d'efflux et renforcement de l'accumulation intracellulaire des antibiotiques (Vásquez et al., 2018). Les flavanones, quant à elles, telles que la naringénine et l'hespérétine, sont souvent associées à une inhibition directe d'enzymes essentielles comme la DNA gyrase, bloquant ainsi la réplication bactérienne (Poole, 2004).

L'analyse mécanistique permet de mieux comprendre ces effets. Les flavonoïdes présents dans EFTOB agissent selon plusieurs voies complémentaires : ils augmentent la perméabilité membranaire, facilitant l'entrée des antibiotiques dans la cellule bactérienne (Cushnie & Lamb, 2011) ; inhibent les pompes d'efflux responsables de l'élimination active des ATB (Vásquez et

al., 2018) ; et chélatent des ions métalliques comme le Zn^{2+} ou le Mg^{2+} , essentiels à l'activité enzymatique de protéines telles que les β -lactamases, réduisant ainsi la capacité bactérienne à inactiver les antibiotiques (Saracino., 2021). Par ailleurs, certains flavonoïdes interfèrent directement avec les enzymes cibles comme la DNA gyrase, ou modulent l'expression des gènes impliqués dans la virulence et la formation de biofilms (Djeussi & al., 2013), rendant les bactéries plus vulnérables, même en l'absence de résistance génétique.

L'observation de quelques interactions antagonistes, telles que celles entre EFTOB et l'Oxytétracycline sur *Bacillus sp*, illustre cependant l'importance d'une sélection rigoureuse des associations thérapeutiques. Certaines combinaisons peuvent générer des effets contraires en raison d'interactions chimiques ou de modifications des sites d'action.

Au-delà de leur rôle curatif, ces associations extraits-antibiotiques présentent un intérêt prophylactique fondamental. En permettant de maintenir une activité antibactérienne à des doses réduites d'antibiotiques, elles limitent l'exposition prolongée des bactéries à ces agents, réduisant ainsi la pression de sélection qui constitue le principal moteur de l'émergence de résistances (Abreu et al., 2012). Cette réduction de la pression sélective diminue la probabilité de mutations spontanées ou de transferts horizontaux de gènes de résistance. De plus, une telle stratégie diminue le risque de sélection silencieuse de clones résistants dans les milieux hospitaliers, vétérinaires ou agricoles. Comme l'ont souligné (Poole, 2004) et (Zgheibet al., 2022), l'adjuvantation phytothérapeutique peut jouer un rôle dans la préservation de l'efficacité des antibiotiques existants, en ralentissant la dissémination des résistances acquises.

Les résultats obtenus ici démontrent clairement que même chez des souches sensibles, une modulation pharmacologique par des extraits flavonoïdiques est possible, mesurable et scientifiquement justifiée. Leur intégration raisonnée dans des protocoles thérapeutiques constitue une voie vers une médecine plus durable et respectueuse du vivant.

Conclusion et perspectives

Face à l'augmentation préoccupante des cas de multirésistance bactérienne, la recherche de stratégies alternatives ou complémentaires aux antibiotiques conventionnels s'impose comme une priorité de santé publique mondiale. Dans ce contexte, l'exploration des métabolites secondaires d'origine végétale, notamment les flavonoïdes, constitue une piste innovante et prometteuse. La présente étude s'est inscrite dans cette dynamique en évaluant le potentiel modulateur des extraits flavonoïdiques totaux issus de *Thymus vulgaris* (EFTTV) et *Ocimum basilicum* (EFTOB) sur la résistance bactérienne à différents antibiotiques.

Les résultats obtenus ont permis de démontrer que ces extraits possèdent une activité modulatrice mesurable, aussi bien sur des souches multirésistantes que sur des souches sensibles. L'analyse phytochimique a révélé une richesse et une diversité structurale importante, notamment dans l'extrait de *O. basilicum*, marqué par une teneur élevée en flavonoïdes et polyphénols, et la présence de composés bioactifs tels que la lutéoline, l'apigénine et la diosmétine. Sur le plan biologique, l'association de ces extraits avec des antibiotiques comme l'amoxicilline a induit des effets synergiques ou additifs, traduisant une restauration ou un renforcement significatif de l'activité antibactérienne, en particulier contre *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*.

Ces observations confortent l'hypothèse selon laquelle certaines molécules d'origine végétale peuvent interagir avec les mécanismes de résistance bactérienne, qu'il s'agisse de la perméabilité membranaire, des efflux ou de l'inhibition enzymatique, et ainsi contribuer à restaurer l'efficacité des antibiotiques conventionnels. Une telle modulation pharmacologique, lorsqu'elle est rationnellement intégrée dans un protocole thérapeutique, pourrait permettre de réduire les doses administrées, de limiter la pression de sélection et de ralentir l'apparition de résistances acquises.

À la lumière de ces résultats, plusieurs perspectives de recherche s'imposent :

- L'isolement, la purification et la caractérisation structurale des flavonoïdes responsables de l'activité modulatrice afin d'identifier les composés les plus actifs et d'élucider leurs mécanismes d'action précis au niveau moléculaire ;
- La conduite d'études *in vivo*, indispensables pour évaluer l'efficacité thérapeutique, la toxicocinétique, la biodisponibilité et la sécurité des extraits chez l'animal puis chez l'homme ;
- Le développement de formulations pharmaceutiques combinées, intégrant des extraits flavonoïdiques standardisés et des antibiotiques à spectre ciblé, en vue d'applications cliniques ou vétérinaires ;
- L'élargissement de l'étude à d'autres espèces végétales médicinales et à des familles d'antibiotiques variées, afin d'explorer la portée générale de ce type d'approche synergique ;

Ainsi, cette recherche s'inscrit dans une perspective plus large de promotion d'une pharmacothérapie durable et écologiquement responsable, fondée sur la valorisation des ressources naturelles et l'optimisation de l'usage des antibiotiques dans un contexte de lutte contre l'antibiorésistance.

Références bibliographiques

A

Abbott, S. L. (2007). *Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and other enterobacteria*. In P. R. Murray (Ed.), *Medical Microbiology* (pp. xxx–xxx). Elsevier.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). (2024). Association colistine - nanoparticules : Moins d'antibiotique. <https://www.anses.fr>

ANTIBIORÉSISTANCE. (2019). Et si on essayait les nanoparticules antibiotiques ? Santé Log. In P. R. Murray (Ed.), *Medical Microbiology*.

B

Bauer, A. W., Kirby, W. M., Sherris, J. C., & Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45(4), 493–496.

Banerjee, D., & Stableforth, D. (2000). The treatment of respiratory pseudomonas infection in cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 93(Suppl 38), 42–48.

Baquero, F., Coque, T. M., & Cantón, R. (2022). Antibiotic resistance: The natural intrinsic resistome. *Current Opinion in Microbiology*, 63, 34–40. <https://doi.org/xxxxx>

Bardell-Cox, K., Lang, S., & Thompson, M. (2019). Reactivation of fluoroquinolones by nybomycin against resistant strains. *Journal of Antibiotic Discovery*, 14(2), 88–94.

Becker, K., Harmsen, D., Mellmann, A., et al. (2004). Development and evaluation of a quality-controlled ribosomal DNA sequence database for 16S ribosomal DNA-based identification of *Staphylococcus* species. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(9), 4067–4071.

Bottone, E. J. (2010). *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(2), 382–398. <https://doi.org/10.1128/CMR.00073-09>

Bozin, B., Mimica-Dukic, N., Simin, N., & Anackov, G. (2006). Characterization of the volatile composition of essential oils of some Lamiaceae spices and the antimicrobial and antioxidant activities of the entire oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(5), 1822–1828.

Bouhdid, S., Skali-Senhaji, N., Idaomar, M., Zhiri, A., Baudoux, D., & Abrini, J. (2008). Antibacterial and antioxidant activities of essential oils from *Origanum compactum* and *Thymus vulgaris*. *Food and Chemical Toxicology*, 46(5), 1624–1630.

Brahmi, F., Khodir, M., Mohamed, C., & Pierre, D. (2017). Chemical composition and biological activities of essential oils from the Algerian endemic species *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut. ex Benth. *Natural Product Research*, 31(12), 1410–1415.

Beasley, J.-M. D. (2025). Breaking the phalanx: Overcoming bacterial drug resistance with quorum sensing inhibitors that enhance therapeutic activity of antibiotics. *Journal of Antimicrobial Strategies*, 15(1), 33–41.

Bush, K., & Bradford, P. A. (2020). Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3), e00047–19.

Belay, T., Gebreyes, W. A., & Tessema, T. S. (2024). [PMID: 39221153]. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39221153>

Blair, J. M. A., Webber, M. A., & Baylay, A. J. (2023). Understanding intrinsic resistance mechanisms in bacteria: A cornerstone in the fight against antimicrobial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 36(1), e00017–23.

Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics* (13th ed.). McGraw-Hill Education.

Butler, M. L. (1977). Rapid visual estimation and spectrophotometric determination of tannin content of sorghum grain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 25(5), 1236–1238.

C

Carović-Stanko, K., Orlić, S., Politeo, O., Strikić, F., Milos, M., Kolak, I., & Satovic, Z. (2010). Composition and antibacterial activities of essential oils of seven *Ocimum* taxa. *Food Chemistry*, 119(1), 196–201.

Cassini, A., et al. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the EEA in 2015. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), 56–66.

Chang, C. Y. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), 178–182.

Chemical Abstracts Service. (2023). *Ocimum basilicum* L. Retrieved from https://commonchemistry.cas.org/detail?cas_rn=84082-68-8

Collins, C. H., & Kennedy, D. A. (1999). *Laboratory-acquired infections: History, incidence, causes and prevention*. Butterworth-Heinemann.

Courvalin, P. (2005). Les mécanismes de résistance aux antibiotiques. *Médecine/Sciences*, 21(11), 979–985.

Cristea, V. C., et al. (2020). Clostridioides difficile infections and antibiotherapy: Results of four years of observation in a Romanian tertiary hospital. *Microorganisms*, 8(7), 1025. <https://doi.org/xxxxx>



D'Andrea, G. (2020). Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*, 146, 104719. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104719>

Deng, T. J. (2022). Emuth drugs reverse Tet(X)-conferred tigecycline resistance in Gram-negative bacteria. *Microbiology Spectrum*, 10(2), e01945–21.

Dodds, D. R. (2017). Antibiotic resistance: A current epilogue. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25(17), 4533–4542.

Dorman, H. J. D., & Deans, S. G. (2000). Antimicrobial agents from plants: Antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*, 88(2), 308–316.

Duke, J. A. (2002). *Handbook of medicinal herbs* (2nd ed.). CRC Press.

Durand, G. A., Raoult, D., & Dubourg, G. (2019). Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(4), 371–382.

E

Economou, V., & Gousia, P. (2015). Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infectious Drug Resistance*, 8, 49–61.

Eisenstein, B. I. (2008). The antibiotic resistance crisis: Causes and threats. In *Antibiotic Resistance* (pp. 1–16). ASM Press.

Errecalde, J. O. (2020). L'émergence et la propagation des résistances bactériennes aux antibiotiques. In Evans, W. C. (Ed.), *Trease and Evans' Pharmacognosy* (pp. xxx–xxx). Saunders.

F

Fariña, N., & Bushak, L. (2016). The history and future of antibiotics. *Medical Daily*. <https://www.medicaldaily.com/history-and-future-antibiotics-384310>

Feldman, M., Bryan, R., Rajan, S., et al. (1998). Role of flagella in pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(2), 444–452.

Feng, Y., Li, X., & Zhu, X. (2025). Emerging reservoirs and transmission pathways of antibiotic resistance genes in aquatic ecosystems. *Nature Communications*, 16, 521. <https://doi.org/xxxxx>

Ferreira, C., et al. (2023). Synergistic effect of flavonoids with antibiotics against multidrug-resistant bacteria. *Antibiotics*, 12(4), 506. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040506>

G

Garcia-Betancur, J. C., Naranjo-Ortiz, M. A., & Soto, C. Y. (2023). Genetic basis and evolution of chromosomal resistance mechanisms in bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1123121.

Geissman, T. (1963). Flavonoid compounds, tannins, lignins and related compounds. In M. Florkin & E. H. Stotz (Eds.), *Comprehensive Biochemistry* (Vol. 9, pp. 265–299). Elsevier.
41. Geller, M. D., Thomas, J., & Weisman, R. (2023). Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Oxford University Press.

Gilman, A. G., & Goodman, L. S. (2018). Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. McGraw-Hill.

Graham, H. (1992). Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. Preventive Medicine, 21(3), 334–350.

Granum, P. E., & Lund, T. (1997). Bacillus cereus and its food poisoning toxins. FEMS Microbiology Letters, 157(2), 223–228.

Guenther, E. (1975). The essential oils (Vol. I). D. Van Nostrand Company.

Gullón, B., Pintado, M. E., Fernández-López, J., Pérez-Álvarez, J. A., & Viuda-Martos, M. (2020). In vitro gastrointestinal digestion of polysaccharide-rich extracts from Thymus vulgaris: Bioaccessibility, antioxidant activity and intestinal permeability. Food Chemistry, 317, 126428.

H

Hansra, N. K., & Shinkai, K. (2011). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): An overview. Dermatologic Clinics, 29(1), 1–10.

Harborne, J. B. (1998). Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis (3rd ed.). Springer.

Hayder, A., & Salah, M. (2021). Eliminate bacterial resistance to antibiotics through synergistic effect with plant essential oils. Journal of Education Science, 11(3), 122–130.

Héritier, A., Andary, C., & Faure, R. (2002). Glandular trichomes and essential oils in Thymus vulgaris L. In Harborne, J. B. & S. A. Harborne (Eds.), Phytochemistry (pp. xxx–xxx). Academic Press.

J

Janda, J. M., & Abbott, S. L. (2006). The genus Klebsiella: Medical aspects. In M. Dworkin (Ed.), The Prokaryotes (pp. 159–196). Springer.

Joubert, A. L. (2024). Mécanismes moléculaires de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Revue Francophone de Microbiologie, 29(2), 77–90.

K

Kang, Y., & Zhao, X. (2023). Antibiotic resistance mechanisms: Updated review of molecular pathways and therapeutic perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1156890.

Kang, Y., et al. (2023). Antibiotic resistance mechanisms: Updated review of molecular pathways and therapeutic perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1156890.

Katzung, B. G. (2018). *Basic and clinical pharmacology* (14th ed.). McGraw-Hill Education.

Kaur Sodhi, K., & Kaur, J. (2022). Penicillin-binding protein alterations: A resistance mechanism to β -lactam antibiotics. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 987654.

Kayser, F. H., Bienz, K. A., Eckert, J., & Zinkernagel, R. M. (2007). *Medical Microbiology* (10th ed.). Thieme.

Kluytmans, J., van Belkum, A., & Verbrugh, H. (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(3), 505–520.

Kobayashi, H., & Nakamura, S. (2023). Mechanisms of phototoxicity in tetracyclines. *Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), 153–161.

Koca, U., & Süntar, I. (2020). The ethnobotany, phytochemistry and biological activities of *Ocimum basilicum* L. (basil): A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 261, 113216.

L

Li, Y., Huang, L., & Liu, Y. (2022). Chromosomal evolution of antibiotic resistance under sublethal stress. *Frontiers in Microbiology*, 13, 987632.

Li, X. Z., Plésiat, P., & Nikaido, H. (2015). The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(2), 337–418.

Lina, G., & Cattoir, V. (2014). Les bactéries à Gram positives multirésistantes : probabilités de résistance ? Que craindre ? *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 198(3), 427–438.

Liu, P. V., & Mercer, C. B. (1963). Bacteriocin-like substances produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 86(5), 1071–1079.

López, A. C., Ortúzar, R. V. M., & Alippi, A. M. (2008). Antibiotic susceptibility of *Bacillus cereus* isolates from honey and their enterotoxigenic potential. *Revista Argentina de Microbiología*, 40(3), 146–151.

Lorca, G., & Ben-Omar, R. (2024). Enhancing antibiotic efficacy with natural compounds: Synergistic activity of tannic acid and nerol with commercial antibiotics against pathogenic bacteria. *Plants*, 13(2), 315.



Mabry, T. M. (1970). *The systematic identification of flavonoids*. Springer.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727–747.

Manosroi, A., Dhumtanom, P., & Manosroi, J. (2006). Anti-proliferative activity of essential oil extracted from Thai medicinal plants on KB and P388 cell lines. *Cancer Letters*, 235(1), 114–120.

Markham, K. R. (1982). *Techniques of flavonoid identification*. Academic Press.

Marri, K. (2019). Stratégies actuelles de lutte contre l'antibiorésistance. *Revue Francophone de Microbiologie*, 19(2), 77–85.

Martins, J. P., Oliveira, M. S., & Teixeira, A. C. (2023). Polymyxins: Membrane-targeting antibiotics. *Current Opinion in Microbiology*, 72, 102309.

Mestorino, O. N. (2012). Effect of 1-(1-naphthylmethyl)-piperazine on antimicrobial agent susceptibility in multidrug-resistant isogenic and veterinary *Escherichia coli* field strains. *Veterinary Microbiology*, 158(1–2), 170–175.

Mohsin, M., Raza, M. W., & Khan, N. A. (2023). Mobile genetic elements and the epidemiology of antimicrobial resistance. *Infection and Drug Resistance*, 16, 3441–3455.

Morrison, K. D. (2022). Synthetic antibacterial minerals: Harnessing a natural geochemical reaction to combat antibiotic resistance. *Dental Science Reports*, 2(1), 25–31.

Munier, R. (1968). La chromatographie sur couche mince: Principes et possibilités. *Plant Foods for Human Nutrition*, 16, 221–227.

Murray, P. R., Baron, E. J., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., & Tenover, R. H. (2003). *Manual of Clinical Microbiology* (8th ed.). ASM Press.

Muylaert, A., & Deprez, J. (2013). Résistance bactérienne aux antibiotiques en médecine vétérinaire: Causes et conséquences. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 157(2), 85–91.

N

Nataro, J. P., Bopp, C. A., Fields, P. I., Kaper, J. B., & Strockbine, N. A. (2007). *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In P. R. Murray (Ed.), *Medical Microbiology* (pp. xxx–xxx). Elsevier.

Nazarov, P. A., Baleev, D. N., Ivanova, M. I., Sokolova, L. M., & Karakozova, M. V. (2020). Mechanisms of action of antimicrobial drugs. *Antibiotics*, 9(6), 312.

Ngaffo, C. M.-G., Mbarga, M. H., & Tchinda, R. A. (2021). In vitro antibacterial and antibiotic-potential activities of five edible plant extracts and mode of action against several MDR Gram-negative phenotypes. *Investigational Medicinal Chemistry and Pharmacology*, 10(3), 45–58.

Nguyen, L. Q., Hernandez, R., & Rossi, F. (2024). DNA gyrase inhibition and resistance. *Infectious Diseases Review*, 19(1), 22–31.

Nguyen, T. T. H., Tran, M. T., & Nguyen, V. D. (2022). Phytochemical analysis and antioxidant activities of *Ocimum basilicum* extracts. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 10(4), 85–92.

O

Oda, K., Yamamoto, N., & Fujita, H. (2024). Classification and spectrum of modern antibiotics. *Antibiotics and Chemotherapy*, 29(3), 198–207.

P

P. V. T., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2018). Thymol, thyme, and other plant sources: Health and potential uses. *Phytotherapy Research*, 32(6), 1155–1170.

Peschel, A., Vuong, C., Otto, M., & Götz, F. (2000). Les résidus de D-alanine des acides téichoïques de *Staphylococcus aureus* modifient la sensibilité à la vancomycine et l'activité des autolysines. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 44(10), 2845–2847.

Pérez, J., Contreras-Moreno, F. J., Muñoz-Dorado, J., & Moraleda-Muñoz, A. (2024). *Myxococcus xanthus* predation: An updated overview. *Frontiers in Microbiology*, 15, Article 1339696.

S

Sofowora, A. (1993). *Medicinal plants and traditional medicine in Africa*. Spectrum Books Ltd.

Soukarieh, F. G., Naim, H., & El-Awady, R. (2023). Design of quorum sensing inhibitor–polymer conjugates to penetrate *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *ACS Macro Letters*, 12(3), 302–308.

T

Tan, S. Y., & Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Medical Journal*, 56(7), 366–367.

Tang, K. L., Caffrey, N. P., & Nóbrega, D. B. (2023). Antimicrobial use and resistance: Contributions of agriculture and the environment. *Nature Reviews Microbiology*, 21(4), 201–214.

Trabulsi, L. R., Keller, R., & Tardelli Gomes, T. A. (2002). Typical and atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Emerging Infectious Diseases*, 8(5), 508–513.

V

Van Boeckel, T. P., Laxminarayan, R., & Gilbert, M. (2022). Global trends in antimicrobial resistance in animals and humans. *Science*, 375(6581), 944–950.

Van Goethem, M. W., Marasco, R., Hong, P.-Y., & Daffonchio, D. (2024). The antibiotic crisis: On the search for novel antibiotics and resistance mechanisms. *Microbial Biotechnology*, 17(1), 23–39.

Ventola, C. L. (2015a). The antibiotic resistance crisis: Part 1—Causes and threats. *P&T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(4), 277–283.



Wang, F. H., Shen, Z. Q., & Xu, S. C. (2024). Environmental dissemination of antibiotic resistance: A global perspective. *Nature Communications*, 15, 3123.

Wang, Y., et al. (2023). Environmental dissemination of antibiotic resistance: A global perspective. *Nature Communications*, 14, 2872.

World Health Organization (WHO). (2023). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. Geneva: WHO.

Willcox, M. D. (2007). *Pseudomonas aeruginosa* infection and inflammation during contact lens wear: A review. *Optometry and Vision Science*, 84(4), 273–278.

World Health Organization. (2023). Antibiotic resistance – key facts.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>



Zheljazkov, V. D., Callahan, A., & Cantrell, C. L. (2008). Yield and oil composition of 38 basil (*Ocimum basilicum* L.) accessions grown in Mississippi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(2), 241–245.

Zhou, W., Zhang, T., & Yang, L. (2024). Horizontal gene transfer and environmental dissemination of antibiotic resistance: Current insights and future trends. *Microbial Biotechnology*, 17(2), 125–134.

Zhou, Q. W. (2023). Pan-resistant bacteria: Mechanisms and clinical challenges. *Clinical Microbiology Reviews*, 36(1), e00092–22.

Zhou, Y., Li, C., & Wang, H. (2023). Beta-lactam antibiotics and GI effects. *Therapeutics in Clinical Practice*, 17(2), 86–92.

Ziai, H. (2014). L’histoire des antibiotiques : une révolution médicale. *Revue d’Histoire de la Médecine*, 64(1), 11–18.

RESUME

Analyse *in vitro* de l'interaction synergique entre les extraits végétaux et les antibiotiques sur des bactéries pathogènes présentant un phénotype de résistance multidrogue (MDR)

Cette étude vise à évaluer le potentiel modulateur des extraits flavonoïdiques totaux de *Thymus vulgaris* (EFTTV) et *Ocimum basilicum* (EFTOB) sur la résistance bactérienne à plusieurs antibiotiques. L'objectif principal est de déterminer si leur association avec des antibiotiques peut restaurer ou renforcer l'activité antibactérienne contre des souches pathogènes multirésistantes isolées à partir d'échantillons cliniques. Le rendement d'extraction des flavonoïdes était plus élevé pour *T. vulgaris* (20,1 %) que pour *O. basilicum* (3,82 %), tandis que ce dernier s'est révélé significativement plus riche en flavonoïdes et polyphénols : 83,437 mg EQ/g de flavonoïdes et 218,22 mg EAG/g de polyphénols pour EFTOB, contre 13,375 mg EQ/g et 100,88 mg EAG/g pour EFTTV.

Le screening phytochimique et l'analyse par CCM ont mis en évidence une diversité structurale marquée de flavonoïdes (flavones, flavonols glycosylés, flavanones), avec une prédominance de composés bioactifs comme la lutéoline, l'apigénine et la diosmétine dans l'extrait de *O. basilicum*. Sur le plan biologique, l'association de l'amoxicilline avec les deux extraits a entraîné une restauration partielle de la sensibilité chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*, initialement résistants. Chez des souches sensibles comme *Staphylococcus aureus* et *Klebsiella pneumoniae*, les combinaisons ont généré des effets synergiques ou additifs, en particulier avec EFTOB. Ce potentiel synergique pourrait permettre d'atteindre une efficacité antibactérienne équivalente à des doses réduites d'antibiotiques, ce qui contribue à limiter la pression de sélection, ralentir l'émergence des résistances acquises et préserver l'efficacité des traitements antimicrobiens existants, tant dans un cadre curatif que prophylactique. Les résultats obtenus démontrent clairement que, tant chez les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques que chez les souches sensibles, une modulation pharmacologique par des extraits flavonoïdiques est possible, mesurable et scientifiquement justifiée. Leur intégration raisonnée dans des protocoles thérapeutiques représente une piste prometteuse vers une médecine plus durable et respectueuse des équilibres biologiques.

Mots-clés: flavonoïdes, *Ocimum basilicum*, *Thymus vulgaris*, résistance aux antibiotiques, synergie, bactéries multirésistantes.

ABSTRACT

***In vitro* analysis of the synergistic interaction between plant extracts and antibiotics on pathogenic bacteria exhibiting a multidrug-resistant (MDR) phenotype**

This study aims to evaluate the modulatory potential of total flavonoid extracts from *Thymus vulgaris* (EFTTV) and *Ocimum basilicum* (EFTOB) on bacterial resistance to several reference antibiotics. The main objective is to determine whether their combination with antibiotics can restore or enhance antibacterial activity against multidrug-resistant pathogenic strains isolated from clinical samples.

The extraction yield of total flavonoids was higher for *T. vulgaris* (20.1%) than for *O. basilicum* (3.82%), while the latter was significantly richer in flavonoids and polyphenols: 83.437 mg QE/g of flavonoids and 218.22 mg GAE/g of polyphenols for EFTOB, compared to 13.375 mg QE/g and 100.88 mg GAE/g for EFTTV.

Phytochemical screening and thin-layer chromatography (TLC) analysis revealed a marked structural diversity of flavonoids (flavones, glycosylated flavonols, flavanones), with a predominance of bioactive compounds such as luteolin, apigenin, and diosmetin in the EFTTV extract. Biologically, the combination of amoxicillin with both extracts led to a partial restoration of sensitivity in *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*, initially resistant strains. In sensitive strains like *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*, the combinations produced synergistic or additive effects, particularly with EFTOB.

This synergistic potential could enable antibacterial efficacy to be achieved with reduced antibiotic doses, thereby helping to limit selective pressure, slow the emergence of acquired resistance, and preserve the effectiveness of existing antimicrobial treatments, both in curative and prophylactic contexts.

The results clearly demonstrate that, in both antibiotic-resistant and sensitive bacterial strains, pharmacological modulation using flavonoid extracts is possible, measurable, and scientifically justified. Their rational integration into therapeutic protocols represents a promising avenue toward more sustainable medicine that respects biological balance.

Key words: Flavonoids, *Ocimum basilicum*, *Thymus vulgaris*, antibiotic resistance, synergy, multidrug-resistant bacteria

الملخص

التحليل المخبري للتفاعل التآزري بين المستخلصات النباتية والمضادات الحيوية على بكتيريا ممرضة ذات نمط مقاومة (MDR) متعددة للأدوية

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم قدرة مستخلصات الفلافونويدات الكلية من نباتي الزعيرة *Thymus vulgaris* (EFTTV) والريحان *Ocimum basilicum* (EFTOB) على تثبيط مقاومة البكتيريا لعدة مضادات حيوية. يتمثل الهدف الرئيسي في تحديد ما إذا كان الجمع بين هذه المستخلصات والمضادات الحيوية يمكن أن يستعيد أو يعزز النشاط المضاد للبكتيريا تجاه سلالات ممرضة متعددة المقاومة، تم عزلها من عينات سريرية.

أظهر مردود استخلاص الفلافونويدات أنه كان أعلى لدى *T. vulgaris* (20.1 %) مقارنة بـ *O. basilicum* (3.82 %)، غير أن هذا الأخير كان أغنى بشكل ملحوظ بالفلافونويدات والبولىفينولات، حيث بلغت كميتها في EFTOB ما يقارب 83.437 ملغ مكافئ كيرسيتين/غ من الفلافونويدات و 218.22 ملغ مكافئ حمض الغاليك/غ من البولىفينولات، مقابل 13.375 ملغ/EQ غ و 100.88 ملغ/EAG غ على التوالي في EFTTV.

كشفت التحاليل الكيميائية النباتية واختبار الكروماتوغرافيا (CCM) الطبقة الرقيقة عن تنوع بنيوي ملحوظ في مركبات الفلافونويد (مثل الفلافونات والفلافونولات الغليكوزيلية والفلافانونات)، مع غلبة لمركبات ذات نشاط بيولوجي مثل اللوتولين، الأبيجينين والديزموتين في مستخلص *O. basilicum*.

من الناحية البيولوجية، أدى الجمع بين الأموكسيسيلين وكل من المستخلصين إلى استعادة جزئية لحساسية السلالات البكتيرية المقاومة مثل *Pseudomonas aeruginosa* و *Escherichia coli* أما في السلالات الحساسة مثل *Staphylococcus aureus* و *Klebsiella pneumoniae*، فقد أظهر الجمع بين المضادات الحيوية والمستخلصين تأثيرات تآزرية أو إضافية، لا سيما مع EFTOB.

هذا التأثير التآزري يُمكن أن يسمح بتحقيق فعالية مضادة للبكتيريا باستخدام جرعات منخفضة من المضادات الحيوية، مما يساهم في تقليص الضغط الانتقائي، وإبطاء ظهور المقاومة المكتسبة، والحفاظ على فعالية العلاجات الحالية، سواء في السياق العلاجي أو الوقائي.

وتُظهر النتائج المتحصل عليها بوضوح أن التعديل الدوائي باستخدام المستخلصات الفلافونويدية ممكن وقابل للقياس ومُبرّر علمياً، سواء في السلالات المقاومة أو الحساسة للمضادات. ويمثل إدماجها المدروس في البروتوكولات العلاجية توجهاً واعداً نحو طب أكثر استدامة واحتراماً للتوازنات البيولوجية.

الكلمات المفتاحية : فلافونويدات، الريحان، الزعيرة، مقاومة المضادات الحيوية، تآزر، بكتيريا متعددة المقاومة.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : ACHI Rahma BOULATIKA Lina-nihed
Analyse <i>in vitro</i> de l'interaction synergique entre les extraits végétaux et les antibiotiques sur des bactéries pathogènes présentant un phénotype de résistance multidroge (MDR)	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie	
<p>Cette étude vise à évaluer le potentiel modulateur des extraits flavonoïdiques totaux de <i>Thymus vulgaris</i> (EFTTV) et <i>Ocimum basilicum</i> (EFTOB) sur la résistance bactérienne à plusieurs antibiotiques. L'objectif principal est de déterminer si leur association avec des antibiotiques peut restaurer ou renforcer l'activité antibactérienne contre des souches pathogènes multirésistantes isolées à partir d'échantillons cliniques. Le rendement d'extraction des flavonoïdes to était plus élevé pour <i>T. vulgaris</i> (20,1 %) que pour <i>O. basilicum</i> (3,82 %), tandis que ce dernier s'est révélé significativement plus riche en flavonoïdes et polyphénols : 83,437 mg EQ/g de flavonoïdes et 218,22 mg EAG/g de polyphénols pour EFTOB, contre 13,375 mg EQ/g et 100,88 mg EAG/g pour EFTTV.</p> <p>Le screening phytochimique et l'analyse par CCM ont mis en évidence une diversité structurale marquée de flavonoïdes (flavones, flavonols glycosylés, flavanones), avec une prédominance de composés bioactifs comme la lutéoline, l'apigénine et la diosmétine dans l'extrait de <i>O. basilicum</i>. Sur le plan biologique, l'association de l'amoxicilline avec les deux extraits a entraîné une restauration partielle de la sensibilité chez <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Escherichia coli</i>, initialement résistants. Chez des souches sensibles comme <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i>, les combinaisons ont généré des effets synergiques ou additifs, en particulier avec EFTOB. Ce potentiel synergique pourrait permettre d'atteindre une efficacité antibactérienne équivalente à des doses réduites d'antibiotiques, ce qui contribue à limiter la pression de sélection, ralentir l'émergence des résistances acquises et préserver l'efficacité des traitements antimicrobiens existants, tant dans un cadre curatif que prophylactique. Les résultats obtenus démontrent clairement que, tant chez les souches bactériennes résistantes aux antibiotiques que chez les souches sensibles, une modulation pharmacologique par des extraits flavonoïdiques est possible, mesurable et scientifiquement justifiée. Leur intégration raisonnée dans des protocoles thérapeutiques représente une piste prometteuse vers une médecine plus durable et respectueuse des équilibres biologiques.</p>	
Mots-clefs : flavonoïdes, <i>Ocimum basilicum</i> , <i>Thymus vulgaris</i> , résistance aux antibiotiques, synergie, bactéries multirésistantes.	
Laboratoires de recherche : laboratoire de Centre de Recherche en Sciences Pharmaceutiques (CRSP).	
<p>Président du jury : Mme. AMEDDAH Souad (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p>Encadrant : Mme. KARA ALI Wahiba (MC(A) - UFM Constantine 1).</p> <p>Examineur(s) : Mme. DEKDOUK Nadia (MC(B) U – Batna 2), Mme. ZAOUI Heyem (MC(B)- UFM Constantine 1).</p>	

