

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MAHRAZ  
FES**



**AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mme (elle) : **JABEUR Imane**

Soutiendra : le **23/03/2019** à **10h**

Lieu : **Centre visioconférence-FSDM**

**Une thèse intitulée :**

*Etude de l'action anti-dermatophytique du carvacrol, du thymol, de l'eugénol et du menthol*

**En vue d'obtenir le Doctorat**

**FD :** Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie (MBSB)

**Spécialité:** Biochimie et biotechnologie

**Devant le jury composé comme suit :**

	<b>NOM ET PRENOM</b>	<b>GRADE</b>	<b>ETABLISSEMENT</b>
<b>Président</b>	Pr. REMMAL Adnane	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
<b>Directeur de thèse</b>	Pr. DASSOULI Abdelilah	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
<b>Rapporteurs</b>	Pr. HAJJAJ Hassan	PES	Faculté des Sciences - Meknès
	Pr. BELKADI Bouchra	PES	Faculté des Sciences - Rabat
	Pr. CHAMI Najat	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
<b>Membres</b>	Pr. OUMOKHTAR Bouchra	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fes
	Pr. BAY BAY Hanane	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fes
<b>Invité</b>	Pr. TANTAOUI-ELARAKI Abdelghafour	PES	Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II - Rabat

## **Résumé :**

La première partie de ce travail consiste d'abord à purifier et identifier des germes responsables de différentes mycoses isolées à partir des patients atteints de la teigne et de l'onychomycose. Lors de la purification et de l'identification des prélèvements, nous avons choisi d'étudier la sensibilité *in vitro* des germes les plus fréquents vis-à-vis de quelques agents antifongiques ; la terbinafine et la griséofulvine sur les dermatophytes suivants : *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton violaceum* et *Trichophyton verrucosum* ainsi que le fluconazole et l'amphotéricine B sur deux espèces de moisissures *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum* et la levure *Candida albicans*.

Les résultats obtenus montrent une forte résistance de ces germes isolés aux agents antifongiques utilisés ce qui nous a amené à penser à un screening *in vitro* des quatre composés majoritaires des huiles essentielles : le thymol, le carvacrol, l'eugénol et le menthol en utilisant deux méthodes différentes : la méthode de dispersion dans l'agar et la méthode de macrodilution. Les résultats des deux méthodes ont été similaires avec une efficacité très importante du thymol et du carvacrol, suivis par l'eugénol puis le menthol.

La deuxième partie de ce travail est une mise en évidence d'une potentialisation de l'effet antifongique de la terbinafine, la griséofulvine, le fluconazole et l'amphotéricine B par le thymol sur les dermatophytes, moisissures, et levures. Les résultats obtenus montrent que le thymol parvient à augmenter l'efficacité des agents antifongiques chimiques par la diminution des doses élevées en les combinant avec des concentrations infra inhibitrices du thymol.

Dans la dernière partie, nous avons effectué des études *in vivo* visant à évaluer l'effet de l'association de la griséofulvine ou de la terbinafine avec le thymol dans le traitement d'un modèle de mycose cutanée expérimentale chez le lapin. Les résultats que nous avons obtenus confirment l'efficacité de l'association de la terbinafine ou de la griséofulvine avec le thymol par la guérison de la majorité des lapins traités par ce mélange en comparaison avec ceux traités avec les agents antifongiques seuls.

Tous les résultats obtenus *in vitro* et confirmés *in vivo* ont été exploités pour la mise au point d'une préparation innovante à application locale pour une étude clinique préliminaire de traitement de l'onychomycose. Cependant, notre préparation peut être utile pour de nouvelles approches dans le traitement des infections fongiques.

En conclusion la synergie démontrée entre l'association des CM et des agents antifongiques peut constituer une solution aux problèmes de résistance pourrait entrer dans la composition de certaines préparations proposées dans des contextes thérapeutiques ou hygiéniques.

## **Mots clés :**

Dermatophytes, activité antifongique, thymol, carvacrol, eugénol, menthol, terbinafine, griséofulvine, amphotéricine B, fluconazole, résistance, synergie

## STUDY OF THE ANTI-DERMATOPHYTIC ACTION OF CARVACROL OF EUGENOL THYMOL AND MENTHOL

### **Abstract:**

The first part of this work consists of the process of purification and identification of germs responsible for different fungi isolated from patients infected with tinea capitis and onychomycosis. During the purification and identification of the samples, the study of the sensitivity of the most frequent *in vitro* of germs was also performed using some antifungal agents; terbinafine and griseofulvin on the following dermatophytes: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton violaceum* and *Trichophyton verrucosum*, and fluconazole and amphotericin B on two molds: *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum* and the yeast *Candida albicans*.

The results obtained show that these isolated germs have a strong resistance to the antifungal agents. Hence, the *in vitro* screening can be applied using the four major essential oil compounds: thymol, carvacrol, eugenol and menthol using two different methods: the dispersion method in the agar and the macrodilution method. The results of both methods were very much alike, especially the thymol and carvacrol demonstrated very high efficiency, followed by eugenol then menthol.

The second part of this work is a demonstration of a potentiation of the antifungal effect of terbinafine, griseofulvin, fluconazole and amphotericin B by thymol on dermatophytes, molds and yeasts. The results obtained show that thymol manages to increase the effectiveness of chemical antifungal agents with the reduction of the relatively high doses by combining them with infra-inhibitory concentrations of thymol.

In the last part, the *in vivo* studies were performed to evaluate the effect of the combination of thymol with griseofulvin or terbinafine in the treatment of an experimental model of cutaneous mycosis in rabbits. The results obtained confirm the effectiveness of the combination of both terbinafine and griseofulvin with thymol by healing the majority of rabbits treated with this mixture in comparison with those treated only with antifungal agents.

All results obtained *in vitro* and confirmed *in vivo* have been used for the development of an innovative preparation for the application of a preliminary clinical study of onychomycosis. On the other hand, this form of preparation can be useful for new approaches for the treatment of fungal infections.

In conclusion, the synergy demonstrated between the association of CM and antifungal agents can be a solution to the resistance problems and it can be used in the formation of certain preparations proposed in therapeutic or hygienic contexts.

**Key words:** Dermatophyte, antifungal activity, major compounds, thymol, carvacrol, eugenol, menthol, terbinafine, griseofulvin, amphotericin B, fluconazole, resistance, synergy.