



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Ecologie et Environnement

Spécialité : Ecologie Microbienne

Intitulé :

Etude de l'activité antimicrobienne de la propolis

Préparé par :

CHIEB Yasmine et BERRAHAL Rayane

Jury d'évaluation :

Président du jury : OULMI L. (MCB- UFM Constantine).

Rapporteur : CHABBI R. (MAA - UFM Constantine).

Examineurs : GUERGOURI I. (MAA- UFM Constantine).

Année universitaire 2020- 2021



Remerciement



Avant toute chose, nous remercions Allah le créateur pour cette faveur qu'il a bien voulu accorder de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience de mener bien ce travail.

On remercie spécialement monsieur **CHABBI Rabah** docteur d'UFM Constantine en tant que promoteur de ce travail, pour tout l'aide qui a fourni, également pour sa patience et le temps qu'il nous a consacré..

Sans oublier nos sincères remerciements au membre jury Mme **OULMI L** et Mme **GUERGOURI I** qui a nous font le grand honneur d'évaluer ce modeste travail.

On désire aussi remercier monsieur **LAISSAOUI Rabah** docteur de l'université de Skikda pour tous ses conseils avisés et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction.

Nous tenons à saisir cette occasion et adresser nos profonds remerciements au corps professoral et administratif de notre département « **Microbiologie** » qui déploie de grands efforts pour nous assurer une formation actualisée.



Dédicace



Je tiens c'est avec grand plaisir que je dédie cet ouvrage à l'être les plus chers de ma vie :

À ma chère mère : **Fatiha**,

À mon cher père : **Rabah**,

À mon cher oncle : **Messaoud**,

Qui m'ont toujours poussé pour le mieux, ils ont été une source de force et de motivation. Sans eux je ne l'aurais certainement pas fait, ce travail est donc l'aboutissement de leurs soutiens, leurs sacrifices et leurs prières. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me donner, que Dieu leur bénisse une longue vie et bonne santé.

À mes frères « **Houssem** » et « **Zinou** », ma belle sœur « **Anfel** » et ceux qui ont partagé avec moi les moments d'émotions.

À tous les voisins, les cousins spécialement mes cousines « **Khaoula** » et « **Khouloud** » qui ont été toujours à mes côtés dans les moments difficiles.

Un dédicace tout particulier à tonton « **Salah Bendjama** » spécialiste d'Apiculture, il a été crédité d'avoir choisi le sujet.

Sans oublier mon binôme « **Rayane** » pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension.

Yasmine



Dédicace



C'est un moment de plaisir de dédie ce travail a tous ce qui occupe une place dans ma vie et tous ce qui en participer a ma réussite :

A ma mère « **Houda** » qui ma jamais cessé de formuler les prières a mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteinte mes objectifs.

Amon père « **Mohamed** » pour tous ses sacrifices, encouragement indispensable et ses instruction si précieux tout au long de mes études.

J'espère un jour être à la hauteur de vos attentes.

Mes adorables sœurs « **Dina** » et « **Ryme** » qui ont été toujours la pour moi, elles sont une source de motivation, de tendresse dans tous les moments de stress et Mon petit frère « **Majdou** » la clé de joie et de bonheur, que dieu vous protège et vous donne le meilleur pour vous méritez je vous aime.

Aucun langage ne serait exprimer mon respect et ma considération pour tous votre soutien et l'accompagnant toutes ces années, je parle de ma tante « **Fatiha** » et son marie « **Rabah** » que dieu vous garde et vous procure santé et bonheur.

A mes cousines « **kouki** » « **khouloud** » « **fifi** » et « **yasmine** » qui est mon binôme je les remercie pour le courage qu'elles m'ont donné et tous les moments doux et amer qu'on a passé ensemble.

Rayane

Résumé

Ce travail est une modeste contribution pour faire une étude présentative sur les propriétés curatives (antimicrobiennes) de l'un des produits les plus importants de la nature, la colle d'abeille ou ce qu'on appelle la propolis, par une recherche synthétique de connaissances actuelles sur le produit, en identifiant les méthodes d'extraction et l'ensemble de ses composants biologiquement actifs. Nous essayons de confirmer sa contribution efficace dans la lutte contre les infections microbiennes, à partir des résultats obtenus par une analyse significative d'un article réalisé par (*Bouzahouane H et al.2021*) suggère que l'EEP exerce une activité bactéricide contre les bactéries Gram (+) et Gram (-) ainsi contre les souches fongiques ce qui valide sa fonction comme un ATB puissant.

Mots clés : Abeille, Propolis, Infections microbiennes, Extraction, Antibiotique.

Abstract

This work is a modest contribution on our part to make a presentative study on the healing properties (antimicrobials) of one of the most important natural products, bee gum or the so-called propolis, by a synthetic research of current knowledge on the product, we identifying the extraction methods and all of its biologically active components. We try also to confirm its effective contribution in the fight against microbial infections, from the results obtained by a significant analysis of an article conducted by (Bouzahouane H et al. 2021) which indicates that EEP propolis extract exerts an inhibitory activity on type Gram bacteria (+) and Gram (-) as well as against fungal strains, which confirms its function as a strong antibiotic ATB.

Key words: Bee, Propolis, Microbial infections, Extraction, Antibiotic.

ملخص

هذا العمل مساهمة متواضعة لتقديم دراسة حول الخصائص العلاجية (مضادات الميكروبات) لأحد أهم منتوجات الطبيعة، صمغ النحل أو ما يسمى بالبروبوليس. من خلال بحث تركيبى شامل للمعلومات الحالية حول المنتج و تحديد طرق استخلاصه و تركيبية جزيئاته النشطة بيولوجيا، كما حاولنا تأكيد مساهمته الفعالة في مكافحة الالتهابات الميكروبية و ذلك من خلال النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق تحليل لمقال علمي نشره (Bouzahouane H et al.2021) و الذي يشير إلى أن مستخلص البروبوليس يمارس نشاط مثبط للبكتيريا من نوع Gram (+) و Gram (-) و كذلك ضد السلالات الفطرية، هذا ما يؤكد وظيفته كمضاد حيوي فعال.

كلمات مفتاحية: النحل، البروبوليس، الالتهابات الميكروبية، الاستخلاص، مضاد حيوي.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations.

Introduction1

Partie I : Rappel bibliographique

Chapitre I : Généralité sur la propolis

1. Historique.....	3
2. Définition	4
3. Origine et composition analytique de la propolis.....	5
4. Caractère physico-chimique de la propolis.....	8
5. La récolte.....	8
6. La conservation	9

Chapitre II : l'activité biologique et les propriétés thérapeutiques de la propolis

1. L'activité biologique.....	11
1.1. L'activité antibactérienne de la propolis	11
1.1.1. Le mécanisme d'action de l'activité bactériostatique de la propolis	13
1.1.2. Effet de la propolis sur quelques groupes de bactéries	15
1.1.2.1. <i>Les Staphylococcus dorés</i>	15
1.1.2.2. <i>Streptococcus mutans</i> et <i>Streptococcus sanguinis</i>	15
1.1.2.3. <i>Les bacilles</i>	15
1.1.2.4. <i>Les Pseudomonas</i>	15
1.1.2.5. <i>Escherichia coli</i>	16
1.2. L'activité antifongique de la propolis	16
1.2.1. Effet antimycosique de la propolis sur des champignons pathogènes.....	16
1.2.1.1. <i>Candida albicans</i>	16
1.2.1.2. <i>Trichophyton</i>	17
1.2.1.3. <i>Aspergillus</i>	17
1.3. L'activité antivirale de la propolis	17

1.3.1. Mécanisme d'action de la propolis sur quelques virus	18
1.3.2. Effet virucide de la propolis sur quelques virus	19
1.3.2.1. <i>Influenza A</i>	19
1.3.2.2. <i>Virus VIH</i>	19
1.3.2.3. <i>Herpes simplex virus type 1</i> (HSV-1).....	19
1.3.2.4. <i>Coronavirus</i> (SARS-CoV-2).....	20
2. Les propriétés thérapeutiques de la propolis (Application biomédical)	21
2.1. Anti-tumorales	21
2.2. Anti-inflammatoires	22
2.3. Anti-cicatrisantes.....	22
2.4. Anesthésiques locales	23

Chapitre III : les méthodes d'extraction et les molécules bioactives

1. Technologies et types d'extraction de la propolis	24
1.1. Techniques traditionnelles	24
1.1.1. Macération	24
1.1.2. Filtration	24
1.2. Les techniques modernes	25
2. Les molécules bioactives	26
2.1. Les polyphénols.....	26

Chapitre VI : Analyse d'un article scientifique

➤ Etude de l'activité antibactérienne et antifongique	28
1. Principe.....	28
2. Echantillonnage	28
3. Extraction	29
4. Antibiogramme par méthode de diffusion sur gélose (méthode des disques)	29
5. Résultats et discussion.....	30
6. Conclusion	31
Conclusion générale.....	32
Référence bibliographique.....	33

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes couleurs de la propolis	05
Figure 2 : Colmatage des fissures de la ruche par l'abeille.....	25
Figure 3 : Le mécanisme de l'activité de la propolis contre les bactéries	14
Figure 4 : Les différents niveaux d'action dans la cellule de composés de la propolis face au virus SARS-CoV-2	21
Figure 5 : structure moléculaire de marqueurs représentatifs de la propolis.....	27

Liste des tableaux

Figure 1 : la composition brute de la propolis	07
Figure 2 : La composition chimique de la propolis pure.....	07
Figure 3 : Les bactéries utilisées dans la détermination de l'activité antibactérienne de la propolis	08
Figure 4 : Les différentes techniques de la récolte de la propolis.....	12
Figure 5 : Les diamètres des zones d'inhibition (mm) d'EEP1 et EEP2 pour les souches étudiées	29

Liste des abréviations

CAPE: Ester phénéthylique d'acide caféique.

LPS: lipopolyssacharide.

ADN: Acide désoxyribonucléique.

ARN: Acide ribonucléique.

ATPase: enzyme adénosine triphosphate..

ATB: Antibiotique.

AMP: peptide antimicrobien.

CMI: concentrations minimales inhibitrices.

HSV: Herpes simplex virus.

EET: L'extrait éthanolique de la propolis.

VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

AC: Anticorps.

ORL: oto-rhino-laryngologie.

MH: Muller Hinton.

NCCLS: Standards for Antimicrobial. Susceptibility Tests.

ACI: ingrédient cosmétique actif.

FAI: ingrédient alimentaire fonctionnelle.

Introduction

« *Quand rien d'autre n'aide : Essayez la puissance de l'abeille* » ... Paul Enders.

La nature nous offre une importante variété des substances naturelles thérapeutiques (naturopathie) dans la lutte contre nombreuses maladies et infections. L'Apithérapie, méthode de soins naturels définie comme l'art de trait par l'abeille, est l'une des alternatives les plus anciennes et qui ensuite un regain d'intérêt certain pour ses différents vertus découverte, ce qui implique une bonne connaissance de l'abeille si en veut bénéficier de ces propriétés médicales [54].

Avec la découverte des bienfaits des produits de la ruche pour la science moderne, de nombreux praticiens médicaux s'intéressent à l'Apithérapie, et aux produits de l'abeille : miel, gelée royale, pollen, venin d'abeille et bien sure la propolis comme produits de composition.

La propolis est l'un de premier de la liste, elle est l'un des rares remèdes a avoir prouvé son efficacité ce qui a fait sa popularité à travers les âges. Non seulement elle a passé l'épreuve du temps, mais elle bénéficie d'un regain d'intérêt aujourd'hui, grâce a ces propriétés à large spectre.

Ce produit de composition très variable présente des propriétés bénéfiques, vu sont action inhibitrice ou destructrice se manifestant sur certains micro-organismes ou leurs toxines, son effet bio-actif à action polyvalente sur l'homme et l'animal. Cela sans générer de toxicité, même prise à forte dose [51].

L'homme a utilisé longtemps la propolis pour palier à ses besoins en matière de santé, et pour la conservation des aliments. Aujourd'hui on constate un regain d'intérêt pour cette matière, avec la découverte de ses propriétés pharmaceutiques, anti-oxydantes, antivirales, antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires, ou encore anti-tumorales (cancéreuses).

La résistance médicamenteuse (effets nuisibles) dans le monde caractérisée par l'émergence de nouvelle épidémies, dues aux mutations de virus et bactéries, justifie notre intérêt au produits naturelle (la propolis), nous espérons à travers cette étude confirmer son impact positif sur les micro-organismes, et souligner son importance comme alternative naturelle sans risque de résistance par comparaison aux antibiotiques classiques.

Ce qui nous ramène à la problématique que nous essayons de résoudre en répondant à cette question fondamentale :

Quelle opportunité nous offre la propolis (produit naturel et de composition par l'abeille) dans le traitement des maladies infectieuses d'origine bactériennes, fongiques et virales ?

Ce travail est structuré en deux parties :

La première, nous permettra de cerner l'objet de notre intérêt. La deuxième partie sera une analyse d'un article scientifique.

Donc : nous ferons une synthèse des connaissances actuelles sur les propriétés générales, l'apparence et les utilisations multiples de ce produit de composition (abeille-arbre), et les propriétés physico-chimiques et chimiques qui jouent un rôle dans son efficacité, en plus de sa composition en molécules bioactives présentes dans l'extrait éthanolique potentialisant certains effets antibiotiques, notamment les activités biologiques : antibactériennes, antifongiques, antivirales ainsi que leur action biomédical.

Dans la deuxième partie on s'intéresse aux propriétés antimicrobiennes de la propolis en plus de la résistance bactérienne et fongique de celle-ci.

Nous terminons par une conclusion générale synthétisant de notre travail.

Partie I

Rappel bibliographique

Chapitre 1

Généralités sur la propolis

1. Historique

Depuis l'antiquité, l'humanité a toujours utilisée la propolis dans différents domaines principalement la médecine traditionnelle. En effet, les chercheurs ont déclarés que les propriétés curatives de la propolis ont été identifiées pour la première fois par des médecins romains et grecs [1].

La propolis fut très certainement utilisée par les grecs anciens puisque Aristote la signale comme un remède utilisé à la fois en externe et en interne : aux affections de la peau, plaies et sur les enflures, les abcès, les ulcères, les furoncles [2]. Et comme désinfectant buccal. Ces usages se perpétuant au moyen âge et parmi les médecins arabes [3].

L'utilisation probable la plus lointaine de la propolis remonterait aux prêtres de l'Egypte antique. Il était l'un des principaux ingrédients utilisés par les Egyptiens dans les recettes de momification dans laquelle il sert d'agent conservateur et pour guérir les blessures, car ils connaissaient les propriétés putréfactrices de la propolis [4] [5].

La propolis a été également reconnue par d'autres peuples sans rapport avec civilisations de l'ancien monde : les Incas se servaient de la propolis pour lutter contre les infections lors desquelles apparaissait de la fièvre aussi comme agent antipyrétique. Le manque de moyens médicaux fit germer l'idée dans le camp anglais d'utiliser la propolis comme une officielle drogue pour guérir les plaies des blessés, et cette idée fut couronnée de succès en XVIIIe siècle. Entre le XVIIIe et le XXe siècle, la drogue est devenue très populaire en Europe en raison de son activité antibactérienne [3] [6].

Face aux progrès de la chimie, elle tombe alors en désuétude. Elle garde une réputation, en médecine populaire, de cure contre les affections cutanées. De nos jours elle est utilisée comme remède populaire et est disponible sous la forme de gélules (soit sous forme pure, soit combinées avec du gel d'aloès et de la *Rosa canina* ou pollen, soit sous forme d'extrait (hydroalcoolique ou glycolique), sous forme de bain de bouche (combiné avec mélisse, sauge, mauve et romarin), en pastilles pour la gorge. On pouvait la trouver sous formes variées de pommade, d'emplâtre, de lotion ou de gaz. et en forme poudre (à utiliser en gargarisme ou à usage interne une fois dissous dans l'eau). C'est aussi disponible dans le commerce sous forme de produit purifié dans lequel la cire a été éliminée [3] [7].

2. Définition

Le mot propolis est d'origine grecque ancienne signifie à l'entrée d'une ville, par allusion à l'entrée de la ruche [8].

La propolis est un complexe fabriqué par les abeilles (*Apis mellifera*) [9]. Ces abeilles collectent les résines des bourgeons, des exsudats et d'autres parties des plantes, les mélangent avec leurs propres enzymes salivaires et cire pour créer la propolis [10]. Elle fond à 64°C et devient cassante à moins de 15°C, sa masse volumique est de 1.2 g/cm³ se présente comme une masse collante d'une couleur jaune ambre jusqu'au brun foncé en passant par des variétés qualifiées de vertes ou de rouges (**figure 1**) [11].

Les abeilles vont propoliser et le produit résultant est utilisé comme une couche antiseptique mince et uniforme qui tapisse toute la ruche (parois, alvéoles, cadres...) et recouvre tout ce qui est en contact avec l'abeille [12]. Ainsi comme une barrière de défense à l'entrée de la ruche. Elle permet aussi de colmater les zones de fragilité afin d'éviter l'apparition de moisissures dues à l'humidité et d'obturer les fissures et les fentes de la ruche afin de la rendre plus hermétique (**figure 2**) [6] [13].

La protection consiste à remplir les cavités sur les parois de la ruche, réduire les dimensions de l'entrée pendant les périodes froides, elle aura également un rôle de fortification des intrus exigés, empêchant ainsi leur décomposition [14].

En effet, le rempart de la ruche est une protection active, constamment renouvelée et améliorée. À chaque instant, les abeilles étudient tous les déséquilibres dans la ruche, tous les micro-organismes qui pourraient nuire à la vie de leur colonie et vont récolter les substances végétales qui immunisent la colonie en permanence contre tous les microbes et les virus indésirables qui peuvent envahir la colonie d'abeille [15].

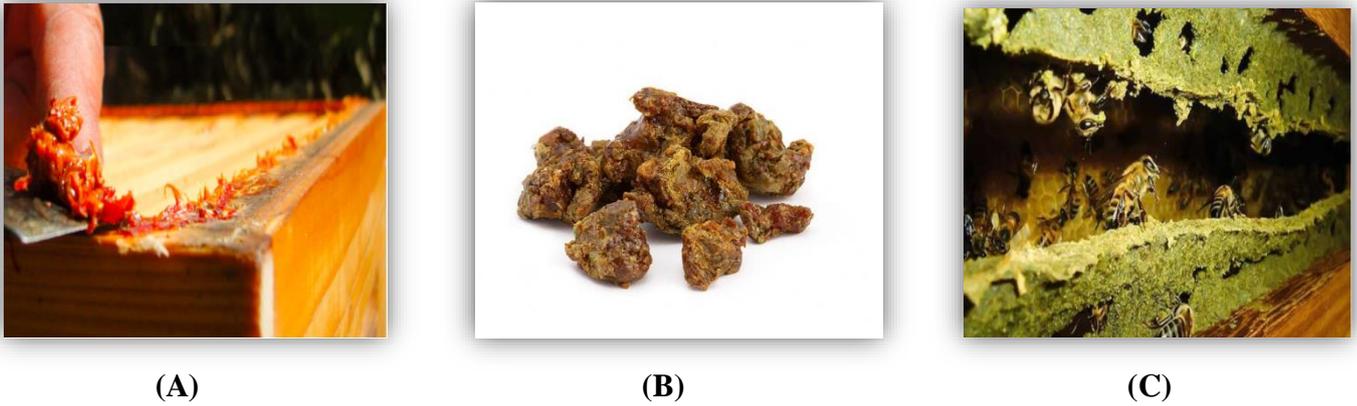


Figure 1 : Les différentes couleurs de la propolis: (a): rouge, (b): noire, (c): vert.

<https://www.ballot-flurin.com/notre-philosophie/matieres-apicoles/propolis>.



Figure 2 : colmatage des fissures de la ruche par l'abeille.

<https://www.apolis-phytonorm.boutique/blog/la-propolis-brute-la-propolis-pure-n8>

3. Origine et composition analytique de la propolis

Des études scientifiques démontrent que les composants de la propolis provenaient de trois sources distinctes :

- **Végétal :** exsudats végétaux collectés par les résines d'abeilles sécrétés par les principales essences d'arbre reproductrice de la propolis représenté par différents confères, de bouleau, de châtaignier, de pin, de sapin et d'érable et de substances lipophiles sécrétés par les plaies végétales, les résines ou les gommes et plusieurs espèces de peuplier qui semble être la source la plus importante [16] [17].

- **Animal** : substances sécrétées par les abeilles (cire, salive) [17].
- **Les matières accessoires** : introduites lors de la production de propolis (pollen, nectar ou miel) [17].

L'abeille va aller chercher sa résine dans son écosystème et c'est bien de cet écosystème que va dépendre la composition de la propolis. La composition chimique complexe de la propolis est due à la matière végétale utilisée comme matière première par les abeilles, également en raison de la large gamme de composés (en nombre et quantité) que l'on trouve dans la propolis de différentes parties [17].

Cette composition varie d'une ruche à l'autre, d'un district à l'autre et dépend du moment de la collecte, de son de la mer, de l'éclairage, de l'altitude, de type de collecteur et de la disponibilité de la nourriture. Elle est aussi variée fortement selon sa provenance [18].

Avant toute opération de purification, la propolis est en général composée, grossièrement, des huiles volatiles (5 à 10%), des acides aromatiques (5 à 10%), des cires (30 à 40%), des résines (50 à 55%) et des baumes et grains de pollen (5%) qui sont une source riche d'éléments essentiels tels que magnésium, nickel, calcium, fer et zinc. Jusqu'à présent, plus de 300 composés principalement des flavonoïdes sont élaborés au moment de la photosynthèse, des acides organiques, des polyphénols accompagnés des acides et esters phénoliques, aldéhydes phénoliques et des cétones [19] [20] [3].

La diversité de la composition chimique et la présence de nombreux principes actifs avec des proportions variées donne à la propolis un avantage supplémentaire en tant qu'agent antimicrobien empêchant la résistance bactérienne de se produire (**Tableau 1 et 2**) [21].

Bien que la composition de la propolis dépende des espèces végétales présentes à proximité de la colonie, tous les types de propolis ont montrés une forte activité antibactérienne, par contre l'*Apis mellifera* ayant produit la propolis influe sur son pouvoir antibactérien : il a été montré que la propolis de peuplier avait une activité plus forte contre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aerogenosa* et *Candida albicans*, lorsqu'elle était produite par *A. mellifera caucasica* que par *A. mellifera anatolica* ou *A. mellifera carnica*, ces 3 sous-espèces provenant du même ruche [51].

La propolis contient également des sucres et des alcools de sucre. Les polysaccharides comme l'amidon et les mono et disaccharides, le glucose, le fructose, le ribose, le rhamnose, le talose, et le saccharose sont également présents dans la propolis. Quelques acides gras, ainsi que certaines enzymes dérivées de la sécrétion glandulaire de l'abeille ou éventuellement du pollen.

Tableau 1 : La composition brute de la propolis [22].

Composition en ordre	Composition par groupes	Quantité
Résines et baumes	Flavonoïdes, acides phénoliques + esters	45-55%
Cire et acides gras	La cire d'abeille et des plantes	25-35%
Huiles essentielles volatiles	Anéthol et eugénol +++	10%
Pollen	Protéines (6 acides aminés libres > 1%) Arginine et proline jusqu'à 45% du total	5%
Autre composés organiques et substances minérales diverses	Cétones, lactones, quinones, stéroïdes, acide benzoïque, vitamines A/B, sucres ; 14 traces de minéraux, silice et zinc sont les plus connus.	5%

Tableau 2 : composition chimique de la propolis pure [23].

Composition	
Flavonoïdes	Naringenin
Acides aliphatiques	9-Octadecanoic acide Hexadecanoic
Acides aromatiques	Ferulic acide 3,4-Dimethoxycinnamic acide 3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acide 4-Pentenoic acide
Esters	Benzyl cinnamate Benzyl benzoate
Alcool, terpènes, quinone	Chrysophanol 4,5-Dimethoxy-2-phenol ∞ -Cardinol B-Eudesmol ∞ -Bisabolol 4-Vinylphenol 2-Methoxy-4-vinylphenol
Autres	2-Nonadecanone 2-Propen-1-one 4H-1-Benzopyran-4-one 1-Methyl-4-azailuorenone >Nonadecane, Heneicosane Eicosane Docosane 2,5-Diethyl-3,6-dimelpyrazine Vanilin

4. Caractères physico-chimiques de la propolis

La propolis est une substance résineuse hétérogène de consistance solide qui devient friable en dessous de 15°C ; à partir de 30°C elle devient très malléable, elle fond entre 60 et 70°C. Sa couleur est variable selon la situation géographique, ainsi que son densité est de 1,11 à 1,14 (soit supérieur à celle de l'eau). Elle a une odeur spécifique, son goût est pimenté, et est très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool mais en fonction de la température (plus soluble à température élevée) se dissout assez bien dans l'acétone, le benzène, et beaucoup mieux dans une solution à 2% de soude caustique. La propolis pure est obtenue en faisant macérer le produit brut pendant un mois dans un excès d'alcool à 95 % [11] [24] [25].

5. La récolte

La propolis garnit les cadres et les parois de la ruche, plusieurs techniques de récolte utilisés peuvent différencier la qualité de la propolis, il est préférable d'effectuer :

Tableau 3 : les différentes techniques de la récolte de la propolis [99].

Techniques Propriétés	Traditionnelle (raclage et grattage)	Biotechnologique (Grilles spécifiques)
Température utilisé	Basse T°.	Faible T° + congélation.
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Détachement facile. - Une faible % de cire. 	<ul style="list-style-type: none"> - Détachement idéal de la propolis. - Désolidarisation facile de la grille. - Grattage immédiat des barreaux. - Amélioration de la qualité du produit. - Permet une récolte ponctuelle. - utilisation de différents dispositifs.
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Présence possible des contaminants (produits de traitement). - Le nombre des impuretés (abeille, particule de bois...). - Aucun garanti de qualité. 	/

6. La conservation

La propolis est un produit facile à conserver quelle que soit la forme sous laquelle elle se présente il est toutefois préférable de la conserver dans des récipients hermétiques, on évitera de l'exposer à l'humidité, la lumière et la chaleur pour bénéficier de toutes ses propriétés. Bien que la durée de stockage ne semble pas altérer ses propriétés (sa teneur en composants actifs et son action antibactérienne), il est conseillé de la consommer dans l'année de la récolte [11] [26].

Différents traitements peuvent être appliqués à la propolis, dans le but d'isoler et garder les éléments solubles de celle-ci, aux propriétés pharmacologiques intéressantes :

- **La lyophilisation** : Une première méthode de lyophilisation, brevetée aux États-Unis, propose une solution hydro-alcoolique de propolis évaporée sous vide à basse température, elle permet une conservation indéfinie sous vide jusqu'à reconstitution, car ce procédé de conservation assure pendant un temps presque illimité le maintien de toutes ses propriétés et de la composition chimique du produit [36] [11].
- **Les teintures** : Une seconde méthode utilisées en Roumanie, propose une préparation préliminaire d'extrait mou de propolis réalisées dans l'alcool par dissolution d'alcool éthylique. Cet extrait mou de propolis est ensuite dissout par le biais de solvant à groupe amino (amine organique). La solution résultante est filtrée et les résidus de cire qui ne sont pas ou peu solubles dans l'alcool sont éliminés par précipitation. Elle devient alors soluble à l'eau (formuler des solutions aqueuses) [26] [11].
- **Les extraits** : On peut réaliser des extraits mous à partir de la teinture officinale en évaporant partiellement le solvant. Ainsi on concentre les principes actifs, et les cires sont absentes puisque éliminées pour former la teinture [26].

Chapitre II

L'activité biologique

&

propriétés thérapeutiques

Les propriétés antimicrobiennes de la propolis semblent principalement attribuables aux flavonoïdes, pinocembrines, galangines et pinobanksines. La pinocembrine présente également des propriétés antifongiques. D'autres composés actifs sont les esters des acides coumariques et caféiques. D'autres composés, les acides p-coumariques prénylés et diterpéniques possèdent des propriétés antibactériennes et des activités cytotoxiques. Les dérivés de l'acide caféique se montrent immunomodulateurs et les actions hépatoprotectrices et les lignanes de furofurane inhibent la croissance de certaines bactéries. L'ester phénéthylrique d'acide caféique (CAPE) est également cytotoxique envers les cellules tumorales [3].

In vitro, la propolis peut agir directement sur les micro-organismes, et *in vivo*, elle peut stimuler le système immunitaire en activant les mécanismes impliqués dans la lutte contre ces micro-organismes. En effet, c'est grâce à son activité antimicrobienne très intense que la propolis est connue sous le nom « **Antibiotique naturel** » [27] [10].

Il n'y a pas de doute que la propolis ait un statut très significatif dans les traitements médicaux en raison de ses avantages sur la santé. Jusqu'à présent la propriété la plus étudiée de la propolis est son activité antimicrobienne, la propolis joue un rôle si important car elle peut être considérée comme une arme chimique tels que : les flavonoïdes et les esters des acides phénoliques qui sont généralement considérés comme des composés bioactifs principaux capables d'inhiber et/ou contrôler la croissance d'un large éventail de microorganismes [28] [29].

La bioactivité repose sur différents facteurs :

- Comme l'origine, probablement en raison de la composition qualitative différente.
- La souche bactérienne, car l'effet dépend fortement de la déformation, de plus l'inhibition des bactéries Gram négative controversés.
- Le protocole utilisé pour évaluer la bioactivité *in vitro* en raison de faible solubilité de certains extraits.
- L'utilisation dans les milieux de laboratoire ou dans les aliments, car il a été signalé que les huiles essentielles et les extraits de plantes peuvent interagir avec les composants alimentaires.

- L'utilisation de propolis comme aliment, ingrédient ou chargeur dans un enrobage.

Les effets des extraits végétaux pourraient être réversibles et agir sur la biomasse plutôt que sur la viabilité [11].

La composition complexe de la propolis peut être la réponse à l'existence des nombreuses activités, très diverses, attribuées à ce produit. Les composés phénoliques représentent les composants les plus remarquables de la propolis, car ils sont considérés comme responsables de la plupart de ses propriétés. De plus, ils interagissent entre eux dans un extrait de propolis, ce qui résulte en différents effets observables [101].

1. L'activité Biologique

1.1. L'activité antibactérienne de la propolis

L'évaluation de l'activité bactéricide des extraits de propolis est basée sur la teneur totale en flavonoïdes et en composés phénoliques [30]. Le plus important c'est que la propolis possède un spectre bactérien large [32]. Permet de lutter avec succès contre les différents germes aérobies et anaérobies, Gram (+) ou Gram (-) (**Tableau 3**) et portent pour la plupart sur des souches impliquées dans les pathologies tels que : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, des *Bacillus (cereus et subtilis)*, *Pseudomonas*, *Listeria*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrholis* et certaines souches de Tuberculose mycobactéries résistantes à la plupart des antibiotiques disponibles [43] [9] [31].

Tableau 4 : Bactéries utilisées dans la détermination de l'activité antibactérienne de la propolis [52].

Type	Gram-positive	Gram-négative
Aérobie	<i>Bacillus spp</i> • <i>B. cereus</i> • <i>B. subtilis</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Brucella abortus</i>
	<i>Staphylococcus spp</i> • <i>S. aureus</i> • <i>S. auricularis</i> • <i>S. capitis</i> • <i>S. epidermidis</i> • <i>S. haemolyticus</i> • <i>S. hominis</i> • <i>S. mutans</i> • <i>S. warnerii</i>	<i>Salmonella sp</i> • <i>S. enteritidis</i> • <i>S. typhi</i> • <i>S. typhimurium</i>
	<i>Streptococcus spp</i> • <i>S. cricetus.</i> • <i>S. faecalis</i> • <i>S pneumioniae</i> • <i>S. pyogenes</i> • <i>S. β-haemolyticus</i> • <i>S. mutans</i> • <i>S. sobrinus</i> • <i>S. viridians</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaérobie	<i>Actinomyces naeslundii</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Peptostreptococcus micros</i>	<i>Actinobacillus</i> <i>Actinomycetemcomitans</i> <i>Porphyromonas spp</i> • <i>P. anaerobius</i> • <i>P.gingivalis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp</i> • <i>P. intermedia</i>

Les propriétés bactéricides de la propolis peuvent être dues à des différences de structure spécifique à l'espèce, de la membrane externe et de la paroi cellulaire, pour que l'activité antibactérienne de la propolis sur les bactéries à Gram-positif soit supérieure à celle, plus modeste, que l'on peut observer sur les bactéries à Gram-négatif [34] [35].

- **Chez les bactéries gram positif (+)** : l'activité antibactérienne de la propolis contre les bactéries Gram (+) semble principalement attribuable aux flavonoïdes, acides aromatiques et esters présents dans la résine. peuvent rompre l'effet de barrière de la membrane des bactéries, ce qui permet de faciliter l'assimilation d'exogènes comme les antibiotiques. Cet effet est d'ailleurs plus prononcé chez les bactéries à Gram positif, sans doute à cause de l'absence de barrières supplémentaires sur la membrane externe, contrairement aux bactéries à Gram négatif [36] [37].
- **Chez les bactéries gram négatif (-)** : c'est parce que la présence de lipopolysaccharide (LPS) chargé négativement qui agit comme une barrière dans les bactéries gram négatif et la production des enzymes hydrolytiques qui casse vers le bas les ingrédients active de la propolis [30] [34].

1.1.1 Le mécanisme de l'activité bactériostatique et bactéricide de la propolis

L'activité antibactérienne de la propolis a un mécanisme d'action lié à certains composants spécifiques, il convient d'ajouter qu'il y a un effet de synergie entre ces composants [38]. Probablement le mécanisme d'action est basé sur son action inhibitrice de la croissance bactérienne par blocage de division cellulaire, par une désorganisation du cytoplasme (membrane cytoplasmique et paroi cellulaire par l'activité bactériophage des phagocytes) ce qui conduit à une bactériolyse, par une inhibition de : la synthèse protéique, du processus d'adhésion, des enzymes responsables de prolifération bactérienne ou par l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques [13][39] [26].

La quéréctine se lie à la sous unité de l'ADN gyrase d'*E.coli* pour inhiber l'activité ATPase [40]. De plus, les flavonoïdes peuvent inhiber l'activité de décaténation dépendante de la topoisomérase IV et conduit à un SOS réponse et inhibition de la croissance des cellules d'*E.coli*. D'autre part les flavonoïdes peuvent contribuer à l'activité antibactérienne et peuvent diminuer la résistance des cellules bactériennes à d'autres agents antibactériens en augmentant la perméabilité de la membrane bactérienne interne et la dissipation du potentiel

de la membrane et la production d'antibiotiques, ainsi que la propolis aurait la capacité d'inhiber la mobilité bactérienne. **(Figure 3)** [41].

En effet, l'inhibition de l'ARN polymérase par certains composants de la propolis est probablement associée à leur perte de capacité à lier l'ADN, ce qui peut expliquer en partie la synergie de la propolis avec des médicaments comme le chloramphénicol, la gentamycine, la netilmycine, les tétracyclines et la clindamycine [42], qui agissent sur l'inhibition de la synthèse des protéines avec réduction significative de la production de peptide antimicrobien [41] [43].

Il a été rapporté que l'effet synergétique de la propolis avec d'autres ATB agissant sur des ribosomes à une action bactéricide due à une destruction de la structure de la paroi bactérienne et sur fonction ribosomique. Mais elle ne peut pas interagir avec des ATB agissant sur l'ADN (profloxacine, norfloxacine) ou la biosynthèse de l'acide folique (catrimoxazole) et uniquement exerce une activité bactéricide [44].



Figure 3 : Le mécanisme de l'activité de la propolis contre les bactéries [45].

1.1.2. Effet de la propolis sur quelques groupes de bactéries

De nombreuses études prouvent qu'il y a une différence d'efficacité à l'action de la propolis selon la souche bactérienne testée avec des concentrations minimales inhibitrices variantes qui inhibent la croissance bactérienne visible et tuent les bactéries [35] [46].

1.1.1.1. Les *Staphylococcus dorés*

Le staphylocoque doré ou *Staphylococcus aureus* coagulase (+) est l'espèce la plus pathogène du genre. Elle est responsable d'intoxications alimentaires, d'infections locales suppurées et dans certains cas extrêmes de septicémies physiques [51] [47]. Les polyphénols de la propolis exercent leur action sur cette bactérie à travers des perturbations de la transpiptidation, ces perturbations de la membrane cellulaire couplées à l'action de transpiptidation des β -lactamines, pourraient mener à une augmentation des effets antibactériens sur staphylocoque doré [48].

1.1.1.2. *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sanguinis*

S. mutans est une bactérie à gram (+), faisant partie de la flore commensale qui se trouve dans la bouche et responsable de la caries dentaires. La propolis possède une forte activité antibactérienne contre *S. mutans* elle devrait être utilisée dans le traitement des caries dentaires [6], et *S. sanguinis* est aussi sensible à l'activité antibactérienne de la propolis [9].

1.1.1.3. Les *Bacilles*

B. cereus et *B. subtilis* sont responsables de toxi-infections et des intoxications qui en fait des cibles privilégiées pour la propolis [6].

1.1.1.4. Les *Pseudomonas*

Autrement connu sous le nom de bacille pyocyanique, c'est une bactérie gram(-), Très résistante, rencontrée principalement dans les milieux humides. C'est l'une des bactéries les plus difficiles à traiter cliniquement [51]. L'utilité de la propolis à l'encontre des maladies nosocomiales exerce notamment son action contre les *Pseudomonas aerogenosa* qui provoque des infections graves nécessitant des ATB et le plus souvent en association. La propolis seul ou combiné aux ATB prévient la formation de biofilms de *Pseudomonas* favorisant ainsi la guérison dans un temps plus courte [6] [49].

1.1.1.5. *Escherichia coli*

Appelée aussi colibacille, est une bactérie intestinale très commune chez les êtres humains [51]. Bien qu'*E.coli* soit une bactérie à gram négatif et multirésistante aux ATB, elle semble bien être affectée par la présence de la propolis qui est un agent prometteur pour traitement des bactéries résistantes aux ATB. *E. coli* est la principale bactérie trouvée dans les infections du tractus urinaire, d'autre part la propolis passe bien par ces tractus, et peut donc y avoir une action locale, c'est grâce aux deux substances bioactifs des flavonoïdes : la galangine et la pinocembrine [6].

1.2. L'activité antifongique de la propolis

La propolis possède aussi des propriétés fongicides et son fortement suspectés par le fait qu'il ne soit pas retrouvé les levures et les moisissures de petits animaux dans la ruche [53]. Le potentiel antifongique de la propolis est attribué à ses flavonoïdes, notamment ses polyphénols (l'acide caféique, le coumarate de benzyle, le pinocembrine et la pinobanksine), ainsi que la teneur en acide cinnamique [53] [54]. L'effet antimycosique s'exerce contre de nombreux champignons parasites générateurs de mycoses (levures et champignons filamenteux) comme *Candida albicans*, *Saccharomyces* et *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Microsporum canis* et *Trichophyton rubrum* [55] [51].

L'extrait de la propolis a montré d'excellentes performances fongicides et fongistatiques [57] et inhibe l'activité phospholipase extracellulaire altérant ainsi l'adhésion des cellules fongiques aux cellules épithéliales [58] la propolis a montré des activités d'antiadhérences et antibiofilm contre *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* à différentes concentrations [51].

L'action fongicide, de la part d'une substance naturelle et d'une grande innocuité, offre des possibilités de traitements alternatifs aux infections fongiques [6].

1.2.1. Effet antimycosique de la propolis sur des champignons pathogènes

1.2.1.1. *Candida albicans*

C'est le pathogène fongique le plus courant aux pathologies humaines, formant à la fois des interactions pathogènes commensales et opportunistes, il s'agit d'un microorganisme pléomorphe qui vit dans le tractus reproductif et intestinal de l'homme

Chez les immunodéprimés, *C. albicans* peut entraîner des infections systémiques invasives associées à une forte incidence de mortalité [59] [6].

Afin de lutter contre les infections au *candida* on peut utiliser la propolis sous la forme éthanolique qui est le plus puissant au niveau de l'action fongicide. Il est démontré que la propolis exerce une activité mortelle sur les cellules fongiques de l'espèce *C. albicans* et contenait des composés conférant des propriétés fluorescentes aux ces cellules [6].

Elle pourrait être utilisée comme stratégie de lutte contre les candidoses par l'inhibition de la démorphisme du *candida*, de la transition de la croissance de type levure hypale, de l'activité de phospholipase, de l'adhésion cellulaire, la formation des biofilms, la croissance des filaments mais aussi la répression de certains facteurs de virulence de ce pathogène. La propolis est médiée par l'activation des capases qui jouent un rôle lors de l'apoptose, mais aussi par le biais de la protéine Ras, qui contrôle la prolifération [6].

Tout comme l'effet bactéricide de la propolis nécessite une synergie avec les ATB, son effet fongicide sur les champignons a également cette propriété contre les souches de candidose avec l'amphotéricine B [60].

L'effet antimycosique de la propolis ne s'arrête évidemment pas au seul genre *candida* :

1.2.1.2. *Trichophyton*

L'effet inhibiteur de l'extrait de la propolis dans l'éther de pétrole à une forte activité antifongique et plus efficace que la forme brute dans ce cas [6].

1.2.1.3. *Aspergillus*

Responsable de l'aspergillose chez l'homme, l'extrait de la propolis à 2% possède un effet antifongique sur *Aspergillus parasiticus* [6].

Les champignons du genre *Microsporum* ont aussi montré une sensibilité à la propolis [6].

1.3. L'activité antivirale de la propolis

Les infections virales sont importantes à étudier car elles sont capables d'affecter de nombreuses personnes dans un court laps de temps et ont des taux élevés de morbidité et de mortalité [61]. Habituellement, les maladies infectieuses sont contrôlées par l'utilisation des vaccins, qui ne fonctionnent pas lorsque les maladies sont déjà présentes [62]. En tant que tel, c'est un défi de trouver de nouvelles façons de lutter contre les infections virales, en raison de

la relation étroite entre le virus et la cellule hôte, en profitant du potentiel antiviral de produits naturels telle que la propolis [63].

A côté de la propriété antibactérienne et antifongique, la propolis possède ainsi une autre activité significative contre les virus, résultant d'interactions entre plusieurs composés. Cette activité concerne des propolis de toutes origines géographiques, et elle est bien démontrée et basée sur les flavonoïdes majeurs de la propolis, plus spécifiquement les flavonols et les flavones. Même les propolis ne contenant que très peu de flavonoïdes ont une action antivirale, expliquée par certains composants comme les sesquiterpènes ou les naphthoquinones (constituants actifs des essences végétales) [31] [64] [66].

En effet, l'efficacité de la propolis a été observée sur des virus à ADN comme à ARN, en agissant sur leur réplication, notamment les mycovirus, les poliovirus, les coronavirus, les adénovirus, les rotavirus HSV 1 et 2, l'hépatite B, le zona, virus de la stomatite vésiculaire, les virus de type Herpes (par des esters de l'acide caféique) [35] [64] [65].

De plus, la propolis et certains constituants (apigénine, chrysin) possèdent un effet prophylactique contre le virus de la grippe, en atténuant les symptômes à travers une action antineuraminidase [9].

1.3.1. Mécanisme d'action de la propolis sur quelques virus

L'action de la propolis contre un virus particulier permet de mettre en lumière les principaux composants antiviraux, et de confirmer le bénéfice que pourrait représenter la propolis dans la lutte antivirale [6].

La propolis comprend une complexité de composés qui jouent un rôle dans la protection antivirale en agissant à différents niveaux et en interférant avec la réplication de certains virus [67]. Les flavonoïdes naturels et synthétiques de la propolis peuvent interférer avec la réplication des virus, empêchant la décapsidation de particules virales et la libération d'ARN dans les cellules ou le blocage de la synthèse de l'ARN virale [68].

La propolis inhibe la réplication virale en interrompant la cascade signalétique et l'activité enzymatique de la transcriptase inverse [69].

Afin d'obtenir une inhibition maximale de la reproduction du virus, l'idéal est d'utiliser la propolis, comme toutes autres substances antivirales, durant tout le processus de l'infection [6].

1.3.2. Effet virucide de la propolis sur quelques virus

Afin de mieux comprendre de quelle façon la propolis pourrait être utilisée, voici l'effet obtenu sur quelques virus courants et contre lesquels on cherche à diversifier l'arsenal thérapeutique :

1.3.2.1. *Influenza A*

Les virus de la grippe sont des virus à ARN qui infecte les voies respiratoires chez l'homme et provoque une variété de symptômes comme par exemple : H1N1, H5N1. L'extrait éthanolique de la propolis (EEP) contenant des composés activés métaboliquement qui agissent de manière antivirale puissante par voie biologique *in vitro* [70].

L'extrait de propolis aqueux possède lui aussi une activité anti-influenza due à la présence des acides caféoylquinique, l'impact directe sur le virus possède plutôt une activité cytoprotectrice [6].

1.3.2.2. *Virus VIH*

Virus de l'immunodéficience, est un rétrovirus à ARN qui se transmettent par certains fluides corporels, il représente un enjeu majeur dans la thérapie antivirale [71].

La propolis possède une activité anti-VIH qui peut s'observer dans les lymphocytes CD4+, le mécanisme de cette activité semble mettre en cause une inhibition de l'entrée du virus dans la cellule [72]. La propolis de peuplier et l'un de ces principaux composés, CAPE ont un potentiel anti-VIH comme un agent anti intégrase du virus [73], et un effet additif avec l'AZT (inhibiteur de la transcriptase reverse) [74] ainsi qu'une activité virucide additive avec la zidovudine qui est un inhibiteur de la transcriptase inverse [75].

1.3.2.3. *Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)*

La propolis possède une activité sur HSV-1 qui sont des virus à ADN double brin et peuvent causer l'herpès labial, la synergie produite par l'activité antivirale de la propolis est l'acyclovir combiné avait un effet fort contre HSV-1 que l'acyclovir seul [6].

L'action antivirale de la propolis contre HSV-1 est probablement due à la prévention de la pénétration du virus dans la cellule hôte et/ou à l'inhibition d'une étape interne durant la réplication du virus, Certain extrait de la propolis augmente l'hypersensibilité retardée, qui contribue à lutter contre l'infection à HSV-1 [6].

Les flavonoïdes sont responsables d'une puissante activité anti-HSV-1 ainsi les flavonols sont plus actifs contre HSV-1 que les flavones, ces deux composants agissent entre eux selon un effet de synergie, cela explique pourquoi l'extrait de propolis est plus efficace contre le virus HSV-1 que les composants isolés de la propolis [77] [76].

1.3.2.4. *Coronavirus (SARS-CoV-2)*

Responsable de l'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère de la maladie CoV-19, issue d'une espèce du coronavirus bien implantée chez les chauves souris (origine zoonotique). Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire de polarité positive, et présente l'un des plus grands génomes parmi les virus à ARN [78] [79].

La propolis exerce une activité antivirale protectrice contre le CoV-19 de manière isolée ou en combinaison avec les médicaments antiviraux selon la concentration et en essayant de réduire les effets secondaires sans risque de potentialisation ou d'inactivation [80] [81].

La propolis prévient l'infection virale par le SARS-CoV-2 en relevant les défenses immunitaires avec l'épidémie. Une fois en contact avec le virus la propolis grâce à ces composés phytochimiques : la rutine, la quercitrine, l'acide caféique et tous les composants aromatiques de la propolis aide à limiter la pénétration et la réplication du SARS-CoV-2 dans l'organisme ; elle diminue notamment sa capacité de nuisance (donc sa virulence) en inhibant des voies d'amplification cellulaire menant aux complications graves (**figure 4**) [82]. Les composants clés de la propolis, tel que les flavonoïdes montrant des effets inhibiteurs sur toutes les voies de signalisation contre les coronavirus, en effet la quercitrine peut aider contre le SARS-CoV-2, modulant la réponse protéique dépliée, empêchant le cycle viral complet, contraindant la tempête de cytokines aussi améliorant la production d'anticorps.

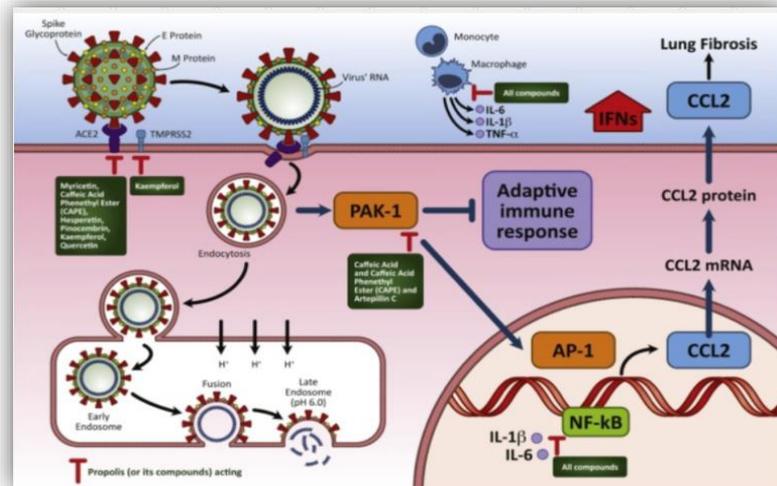


Figure 4 : les différents niveaux d'action dans la cellule de composés de la propolis face au virus SARS-CoV-2 (composés de la propolis représente par T en rouge) [82].

2. Les propriétés thérapeutiques de la propolis (Application biomédical)

Chez l'homme on peut avoir deux (02) utilisations de la propolis, en interne et en externe :

- **En interne :** la propolis permettra d'améliorer les défenses de l'organisme contre les affections bactériennes, fongiques et virales par une stimulation du système immunitaire est grâce à son effet antimicrobien. On peut l'utiliser également pour traiter les affections respiratoires, saisonnières et de la sphère ORL, elle élimine et soulage les problèmes bucco-dentaires et les troubles gastro-intestinaux pour ses effets anti-inflammatoires et anesthésiques locales [91] [32].
- **En externe :** on peut utiliser la propolis sur les tissus, les blessures et les brûlures car elle aura non seulement un effet antiseptique et désinfectant mais également une action nettoyante réparatrice en stimulant la régénération des cellules, et permet aussi de lutter contre les allergies [91].

On détaille quelques une de ces propriétés :

2.1. Anti-tumorales (anticancéreuses)

Le produit naturel propolis a suscité un intérêt croissant des chercheurs, les résultats obtenus jusqu'à présent montrent clairement un effet antiprolifératif vis-à-vis d'un grand

nombre de lignés tumorales (sang, peau, colon, sein, prostate...), elle contient une variété de composés phytochimiques qui peuvent agir par de multiples voies pour réduire le développement et autres caractéristiques malignes de cellules cancéreuses [6].

En effet, ce produit naturel peut bloquer des voies de signalisation qui à leur tour conduisent à une diminution de la prolifération et de la croissance des cellules, et peut également agir en augmentant l'apoptose. Bien que la propolis contenant des flavonoïdes ou encore du CAPE qui sont des agents cytotoxiques inhibiteurs de la croissance tumorale [83] [84].

La propolis serait un outil thérapeutique remarquable dans les traitements de chimiothérapie, permettant d'augmenter leur efficacité mais pas leurs effets secondaires, tout en réduisant la cytopénie induite, qui est un effet secondaire majeur de la chimiothérapie [6].

2.2. Anti-inflammatoires

Il a été prouvé que la propolis possède une activité anti-inflammatoire significative nette sur différents modèles *in vivo*, une fois de plus, il s'agit d'une propriété pharmacologique que se trouve être dose-dépendante, son mécanisme est sensiblement proche de celui de l'aspirine [6].

Cet effet est dû à son action inhibitrice provoquée principalement par des flavonoïdes, CAPE qu'elles contiennent sur la prostaglandine synthétase, empêchant ainsi la synthèse de prostaglandine (composant responsable de la réaction inflammatoire) [86] [85].

Le mécanisme d'action repose sur l'inhibition de l'activation de certaines molécules de système immunitaire, de certains enzymes impliqués dans la voie métabolique de l'inflammation, augmentation significative de nombres des macrophages (les lymphocytes et les neutrophiles) qui montrent que la propolis altère la migration des cellules, mais interfère aussi avec le recrutement de cellule vers le sang et les tissus et modifiant la quantité de cytokine sécrétée : principalement due à son contenu en acide phénolique [87] [85].

2.3. Anti-cicatrisantes

La propolis semble être une excellente solution thérapeutique pour soigner les plaies et les brûlures au vu de son action stimulante sur le métabolisme cellulaire épidermique, les vaisseaux, la formation du collagène grâce à un phénomène de stimulation fibroblastique [6] [31].

En effet, la propolis accélère la régénération de plusieurs tissus abimés : c'est le cas notamment au niveau de tissus osseux, tissus dentaires ou tissus hépatiques [31] [24].

Les différents composants de la propolis favorisent son action cicatrisante, certains acides aminés jouent un rôle également : la proline qui intervient dans la synthèse du collagène et d'élastine et ayant un rôle majeur dans la structure architecturale du derme, l'arginine est fortement impliqué dans le renouvellement cellulaire. De plus, la propolis soutient en parallèle le métabolisme cellulaire avec les apports qualitatifs en acides aminés [88] [25].

2.4. Anesthésiques locales

La propolis avec ses composants est un très puissant anesthésique. L'action anesthésique de la propolis est très curieuse et vraisemblablement liée à l'activité des huiles volatiles de la propolis [31]. Cette action n'est pas issue d'un mécanisme central comme la morphine et n'a pas d'effets indésirables comme la cocaïne (collapsus, malaises...) [90].

L'effet anesthésique d'une solution de propolis est analogue à celui de la cocaïne, sans pour autant avoir des répercussions postopératoires. Il utilise la propolis en anesthésie lors d'interventions chirurgicales au niveau du nez et de l'oreille, en chirurgie dentaire et stomatologie [89].

Chapitre III

Méthodes d'extraction

&

molécules bioactives

La propolis est aujourd'hui une matière première de départ pour fabrication de divers extraits, peut être utilisée comme principal ingrédient pharmaceutique actif. La matière première est généralement broyée, transmise et extraite à l'aide de solvant tel que l'éthanol (EtOH), le glycol, ou l'eau [92].

Le profil chimique des extraits de propolis dépendra également de :

- Type de solvant d'extraction.
- Rapport de solvant.
- Les procédures d'extraction.

Au total, il existe plus de 500 molécules bioactives identifiées dans la propolis et la plupart d'entre eux sont des métabolites végétales secondaires qui ont un excellent effet thérapeutique [10].

1. Technologies et types d'extraction de la propolis

1.1. Techniques traditionnelles

1.1.1. Macération

La propolis brute est traditionnellement extraite par un processus d'extraction simple connue sous le nom de macération avec l'ajout des différents solvants d'extraction (ES) constitués de divers mélanges d'éthanol (EtOH) (typiquement 25-60% v/v) et d'eau sur des morceaux de propolis à température ambiante selon le rapport : **poids (propolis)/ volume (ES)**. Habituellement, la période de macération la plus optimale est d'environ 10 jours, la prolongation entraînera une très légère augmentation de rendement en polyphénols [92].

1.1.2. Filtration

Par une simple filtration l'extrait liquide est séparé des résidus de propolis non dissous, le liquide brun obtenu est couramment utilisé comme API, ingrédient cosmétique actif (ACI) ou ingrédient alimentaire fonctionnelle (FAI) [93].

Les extraits les plus actifs étaient ceux obtenues avec 60 à 80% d'EtOH aqueux tandis que ceux avec 40 à 60% et 80 à 95% ont montrés des activités significativement plus faibles dans les activités comparatives et s'est accompagnée d'une teneur plus faibles en ingrédients actifs de la propolis ce qui a entraîné une diminution des effets thérapeutiques comparables [93].

1.2. Les techniques modernes

Les technologies d'extraction de la propolis appartiennent encore à un domaine de recherche qui a besoin de nouvelles solutions efficaces en terme extraits liquides et solides bien standardisés qui serait fiables dans leurs effets thérapeutiques et des stratégies respectueuses de l'environnement et durable pour la production [92].

Par un simple processus de macération, la solution d'extraction (est effectuée par percolation ou par un appareil soxhlet) éventuellement équipé d'un agitateur approprié pour une agitation adéquate de la masse pendant la macération. Ces techniques accélèrent considérablement le processus d'extraction et augmentent quelque peu l'efficacité d'extraction exprimée par la teneur quantitative de certains composants marqueurs de propolis [94].

L'utilisation de l'eau pure comme un solvant plus polaire que l'EtOH dans l'extraction conduiront a une meilleure extraction des molécules polaires de la propolis, tandis que les solvants organiques alternatifs (OS) tel que méthanol (MeOH), propanol (n-PrOH)... et huileux : huiles fixes et essentielles, extrairont des molécules non polaires notamment l'huiles végétales qui sont capables d'extraire principalement des composés de propolis non polaires, ainsi que l'extrait accordé de l'huile essentielle d'écorce d'orange qui était d'une teneur total élevée en composés phénoliques et en flavonoïdes totaux. Les solvants polaires organiques permettront un bon rendement d'extraction polaire et non polaire [92].

Une approche moderne supplémentaire de la propolis est basée sur :

- Extraction à haute pression (HPE).
- Extraction par ultrasons (EAE).
- Extraction par micro-ondes (MAE).
- Extraction par utilisation des solvants eutectiques naturels profonds (NADES) [92].

2. Les molécules bioactives

Les composés organiques identifiés dans la propolis sont les esters, les minéraux, les terpènes, les acides aminés les sucres et les polyphénols qui sont généralement considérés comme des principaux composés bioactifs (**Figure 5**) [92].

2.1. Les polyphénols

Les polyphénols sont des molécules spécifiques du règne végétal ayant un rôle essentiel dans la réponse aux facteurs de stress (agents phytopathogènes) et conditions de stress abiotiques comme la sécheresse et le froid sur la base de leur structure moléculaire [92].

Les polyphénols soit un groupe assez diversifiés, ils peuvent être divisés en flavonoïdes et non flavonoïdes, les flavonoïdes comprennent :

- **la chryisine de flavones** : possède un certains potentielle qui inhibe la réplication virale, et la biosynthèse des acides gras (FAB) chez *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *S. aureus* [95].
- **La galangine de flavonols** : la membrane cytoplasmique des bactéries est la cible site pour l'activité de la galangine car elle perturbe son intégrité produisant une perte de potassium et l'agrégation des cellules bactériennes [96].
- **La pinocembrine de flavanones** : les dérivés acylés d'acide gras pinocembrine ont des propriétés antibactériennes contre *S. aureus*.

Tandis que la plupart des non flavonoïdes abondant sont des acides phénoliques subdivisés de l'acide benzoïque tels que l'acide gallique, l'acide caféique et l'acide p-coumarique. Qui ont de nombreux effets en commun avec les flavonoïdes [92].

- **L'acide caféique** : l'un des composés actifs les plus étudiés d'une propolis est l'acide caféique ester de phenethyl (CAPE). C'est un puissant antioxydant, avec un excellent anti-inflammatoire cicatrisant, antidiabétique, protecteurs d'organe, anticancéreux et antimicrobienne [92].

Le CAPE est efficace contre les bactéries Gram (+) comme : *Enterococcus faecalis* et *Listeria Monocytogène*; bactéries cariogènes orales commune et les bactéries Gram (-) [97] [92].

Outre l'effet antibactérien direct, CAPE inhibe les facteurs de virulences bactériennes telles que les biofilms (formation et développement) la production de l'acide lactique et de polysaccharides extracellulaire de *S. mutans* [92]

De plus le CAPE a montré des effets antiviraux contre l'homme, VIH, VHC (virus de l'hépatite C) et type A et B et virus de la grippe. Il agit en synergie avec les médicaments antifongiques comme la Caspofungine, le fluconazole et l'amphotricine [98].

Des similitudes avec l'acide caféique et le CAPE peuvent être observées dans l'activité biologique de l'acide p-coumarique et de l'acide férulique [92].

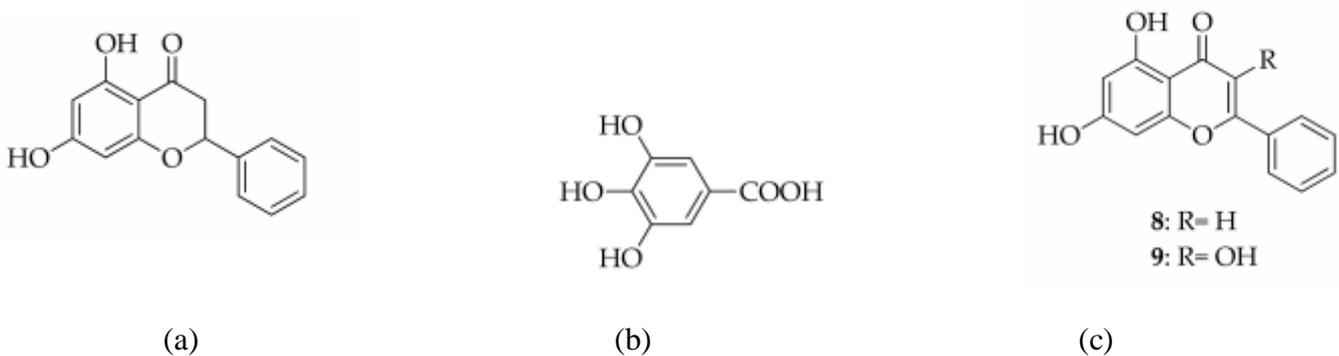


Figure 5: structure moléculaire de marqueurs représentatifs de la propolis :

(a): pinocembrine, (b): acide gallique, (c): chrysin (8), galangine (9) [92].

Chapitre IV

Analyse d'un article scientifique

ARTICLE RÉGULIER

PROPOLIS: ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CHEMICAL COMPOSITION ANALYSIS [100].

Hana Bouzahouane^{1,2} *, Adel Ayari^{1,3}, Ines Guehria^{1,4}, and Ouafa Riah¹

¹Department of Biology, Faculty of natural and life sciences, Mohamed Cherif Messaadia University, Souk-Ahras, 41000, Algeria.

²Laboratory of Environmental Biosurveillance, Department of Biology, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, BP 12, El Hadjar, Annaba 23000, Algeria.

³Laboratory of Aquatic and Terrestrial Ecosystems, Mohamed Cherif Messaadia University, Souk-Ahras, 41000, Algeria.

⁴University of Tunis El Manar, Faculty of Sciences of Tunis, LR01ES05 Biochemistry and Biotechnology, 2092, Tunis 1.

*Corresponding author: hanamicrobiologie@yahoo.fr / h.bouzahouane@univsoukahras.dz.

Publié en ligne : 2021-06-01

➤ Etude de l'activité antibactérienne et antifongique

1. Principe

La présente étude porte sur l'évaluation sur l'activité antimicrobienne de deux (02) échantillons de propolis de l'Est Algérien. Les deux échantillons sont testés pour leurs pouvoirs antimicrobiens en procédant à la technique de diffusion sur gélose sur 08 souches microbiennes pathogènes (06 souches bactérienne et 02 souches fongiques). Ont été isolées des prélèvements pathologiques, testées par analyse des machines automatiques pour leurs identification et leurs résistance aux ATB standardisés sont: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus thoraltensis*, *Candida famata* et *Aspergillus niger*.

2. Echantillonnage

Les échantillons de propolis utilisés dans cette étude ont été donnés par des apiculteurs de deux régions distinctes de la wilaya de Souk-Ahras, le premier échantillon provient d'El Mechrouha est brune de couleur noire tandis que le second de la commune d'Ouled Driss est de couleur brune qui s'étend vers le jaune. Les souches sur lesquelles l'étude a été réalisée,

ont été isolées des prélèvements pathologiques par analyse des machines automatiques pour leurs identifications et leurs résistances aux ATB standard.

3. Extraction

Sur la base du protocole d'extraction, la propolis est soumise par une extraction par macération consistant en un mélange Éthanol/eau à 60%,70%,80% et 95% (V/V). La propolis est ajoutée à 10 ml volume de solvant de son poids (pour 1 g de propolis, on ajoute 10 ml de solvant). Ce mélange est laissé 7j à T° ambiante sous agitation périodique, pour obtenir une solution contenant de la propolis. Après macération ce mélange est réchauffé dans un bain d'eau chaude à 70 °C pendant 30 minutes. La préparation est prête et doit être filtrer sur papier filtre, l'extrait obtenu est appelé l'extrait éthanolique de la propolis (EEP1 extrait éthanolique de la propolis d'El Mechrouha et EEP2 extrait éthanolique d'Ouled Driss)

4. Antibiogramme par méthode de diffusion sur gélose (méthode des disques)

La technique NCCLS est utilisée dans cette étude l'antibiogramme est basé sur l'observation de croissance de la souche en présence d'un gradient de concentration d'une substance antimicrobienne, obtenu par diffusion des disques dans un milieu gélosé Muller Hinton, pour les Streptococcus, le sang frais MH a été utilisé.

- Découpez le papier Wattman No. 3 en disque de 6 mm de diamètre.
- Placer les disques dans les flacons en verre pour stérilisation en autoclave pendant 20 minutes a 120°C.
- À l'aide d'une pipette pasteur ou du manche stérile en platine, prélever une colonie microbienne.
- Préparer l'inoculum de chaque souche microbienne et l'ensemencer sur le milieu MH.
- Placer chaque disque de papier avec une pince stérile sur le milieu MH et l'imprégner immédiatement de 50 µl d'EEP 60%, 70%, 80% et 95%.
- Incuber les boîtes à 35°C dans les 30 minutes après préparation et laisser reposer 16 à 18h.
- Mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse.

5. Résultats et discussion

D'après le (Tableau 5) qui représente les diamètres des zones d'inhibition en (mm) d'EEP1 et EEP2 pour les souches étudiées. Les zones d'inhibition les plus élevés ont été observés contre *A. niger* (20 mm et 18 mm), *S. aureus* (16 mm et 15 mm), *S. agalactiae* (14 mm et 12 mm) traités avec l'EEP 1 et EEP 2 à 80%.

La propolis d'Ouled Driss à obtenu un diamètre de 10,5 même contre la souche fongique *C. famata* supérieur à celui obtenue avec la propolis d'El Mechrouha. L'utilisation d'EEP à différents pourcentage d'éthanol par la méthode des disques montre que le diamètre de la zone d'inhibition de la propolis dépend de sa solubilité dans le solvant et par conséquent de sa diffusion dans le milieu, les diamètres obtenus indiquent que les composés actifs de la propolis sont plus soluble à l'éthanol à 80%, ces composants sont probablement des flavonoïdes, ils seraient impliqués dans les activités antimicrobiennes de la propolis.

Ils ont été utilisés l'éthanol (à différents pourcentages) comme solvant pour l'étude de l'activité antimicrobienne car il permet l'extraction de différents classes de composants chimiques tels que les polyphénols et les flavonoïdes ainsi qu'il s'évapore facilement et solubilise les composants actifs de la propolis.

Tableau 5 : diamètres des zones d'inhibition (mm) d'EEP1 et EEP2 pour les souches étudiées.

Souches	EEP (1)				EEP (2)			
	60%	70%	80%	95%	60%	70%	80%	95%
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	13,5	16	14,25	14	14,25	15	13,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11,5	12	14	8,5	10,5	11,5	12	8,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida famata</i>	< 6	7	8,25	7,25	7	8	10,25	9
<i>Aspergillus niger</i>	14	17	20	18	12	15,5	18	16

Légende : (-) Absence de zone d'inhibition, EEP (1) -Extrait de propolis Ethanolique El Mechrouha, EEP (2)- Extrait de propolis Ethanolique d'Ouled Driss.

L'EEP interfère avec la division de *S. agalactiae* par formation pseudo multicellulaire, perturbation du cytoplasme, inhibition de la synthèse protéique, provoquant la lyse bactérienne, rapportent que l'EEP et certains composants phénoliques affectent la bioénergétique. L'état de la membrane en inhibant la potentielle membranaire, provoquant une perméabilité accrue de la membrane aux ions et l'immobilité de *B. subtilis*.

En utilisant des composants des extraits d'éthanol de l'échantillon de cette propolis, ils ont démontrés une activité antibactérienne élevée contre les bactéries Gram (+) cependant moins d'effet contre les bactéries Gram (-).

L'activité antifongique pourrait être liée à la présence de flavonoïdes et d'autres composants phénoliques comme pour l'activité antibactérienne.

6. Conclusion

L'évaluation antimicrobienne des deux échantillons de propolis montrent qu'ils exercent une activité bactéricides spécifiquement contre les bactéries Gram (+) tels que *S.aureus* et *S. agalactiae* et un effet fongicide remarquable contre *Aspergillus niger* et moyennement intéressant contre *S.famata* qui ont été estimés en fonction des diamètres inhibitrices, les bactéries Gram (-) tels que *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aerogenosa* sont résistants à cet agent antimicrobien. D'une manière générale les deux EEP testés inhibent les souches étudiées et conduisant à des diamètres variables selon l'origine, l'espèce considérée et le pourcentage d'alcool utilisé.

D'après les résultats obtenus nous pouvons déduire que la propolis est un produit thérapeutique attractif, intéressant, important et très vaste.

Conclusion

Les substances naturelles occupent une grande place dans notre vie quotidienne et surtout dans son large éventail de choix thérapeutique qu'elle nous propose. En effet, la propolis d'abeille constitue une véritable banque de produits chimiques qui permettent l'amélioration de notre bien-être.

Les activités biologiques observées dans la présente étude tendent dans une certaine mesure à valider les utilisations médicinales de cette substance résineuse. Il est intéressant de noter que l'extrait de propolis possède des composés biologiquement actifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les esters, l'acide caféique...qui possèdent un large spectre d'activité biologique et thérapeutique à la fois. En effet, la propolis est une substance qui ne nécessite aucun procédé chimique en dehors de son extraction.

Une étude comparative basée sur l'activité antimicrobienne de la propolis a été réalisée : les effets antibactériens et antifongiques des extraits de la propolis ont été testés sur microorganismes cliniquement pathogènes y compris les bactéries Gram (+) et Gram (-), les champignons et les levures.

Une évaluation antimicrobienne de deux échantillons de propolis provenant de l'Est algérien (wilaya de Souk-Ahras) réalisée par (*Bouzahouane H et al.2021*) montre que l'extrait éthanolique de la propolis (EEP) exerce une activité antibactérienne significative contre les bactéries à Gram (+) plus modeste que l'on peut observer sur les bactéries à Gram (-) ainsi qu'une activité antifongique remarquable. L'activité antimicrobienne d'EEP a été considérée en fonction de l'appariation des diamètres de la zone d'inhibitions (CMI) autour des disques, contenant les extraits à testé contre les microorganismes pathogènes. Ainsi l'EEP a un effet synergétique avec certains antibiotiques et une capacité qui se manifeste par l'améliorer des activités des ATB et présente un intérêt médical potentiel.

Ce travail est notre modeste contribution à la valorisation de ce produit naturel de la ruche (la propolis), et tend à confirmer son efficacité, grâce à ses qualités médicinales certaines. En raison de ces bienfaits nombreux pour la santé, nous espérons qu'il sera un jour considéré comme une substance prometteuse dans notre arsenal thérapeutique... seul l'avenir nous le dira.

- [1]: **Machado B., Pulcino T.N., Silva A.L., Tadeu D., Melo R and Mondança I.G.** (2017) Propolis as an alternative in prevention and control of dental cavity. *Immunity*, 19, 24.
- [2]: **Golder W.** Propolis. (2014) The bee glue as presented by the graeco-roman littérature. *Wurzbg Medizinhist Mitt*; 23:133-145.
- [3]: **Castaldo S and Capasso F.** (2002) Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73, supplement 1, S1-S6.
- [4] : **Nelsen J., Ulbricht C., Cohan R.P., Basch E., Hashmi S., Bent S., Ragers A and Welsner W.** (2007) Propolis. Natural standar Monographie. [En ligne]. Wwww. natural standar. Com
- [5]: **Martinotti J and Ranzato E.** (2015) Propolis: a new frontier for wound healing ? . *Burns and Trauma*, 3(1), 9.
- [6] : **Potier F.** (2014) La propolis, propriété et intérêt thérapeutique. Mémoire de fin d'étude pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie : Université de Novrairie, p 151.
- [7] : **Caillas A.** (1947) les produits de la ruche. Le miel, la cire, la propolis. L'auteur, 3ème Edition.
- [8]: **Maryadele J. O'Neil, Ann Smith, Patricia E. Heckelman and Budavari S.** (2001) *The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, MERCK & CO INC, 2564 p.([ISBN 978-0-911910-13-1](#) et [0-911910-13-1](#)), Monograph number **7928**
- [9] : **Cardinault N., Cayeux M.O et Sert P.P.** (2012) du la propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, 10, 298-304.
- [10]: **Sforcin J.M and Bankova V.** (2011) Propolis: is there a potential for the development of new drugs? *J.Ethanopharmacol*, 133, 253-260.
- [11]: **Jean Marie PH.** (1993) Le guide de l'apiculteur, EDISUD.
- [12]: **Ghisalberti E.L.** (1979) propolis: a review. *Bee world*; 60(2):59-84.
- [13] : **Kevitz J.** (2012) une immunité très sociale. *Abeilles and Cie*, pp. n. 137, P : 32.
- [14]: **Kedzia B.** (2008) Pochodzenie propolisu w swietle teorii i badani naukowych. The origin of propolis in the theories and scientific research. *Herba Pol*, 54, 179-186.

- [15]: **Ballot-Flurin C.** (2009) Du coté de ma vie ; Eyrolles.
- [16]: **Bankova V.S., De Castro S.L et Marcucci M.C.** (2000) Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*; 31:3-15.
- [17]: **Al Marghitas L., Dezmirean D.S and Bobis O.** (2013) Important developement in Romanian propolis research. *Evidence-Based complementary and Alternative Médecine*, p: 9.
- [18]: **Orhan H., Marol S., Hapsen I.F and Shahin G.** (1999) Effects of some probable antioxydants on selenite-induced cataract formation and oxydative stress-related parameters in rats, *Toxicology* 139; (3), pp:21-239.
- [19]: **Toreti V.C., Sato H.H., Pastore G.M., and Paek Y.K.** (2013) Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin, *Evid. Based complement. Altern. Med.*
- [20]: **Cuvillier M.** (2015) Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : université de LILLE 2, P:90.
- [21]: **Perreau F.** (1985) La propolis démystifiée. Aix-en-provence : la source.
- [22]: **Pamplona-Zomenhane L.C., Pamplona B.C., Da Silva C.B., Marcucci M.C et Mimica L.M.** (2011) Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of an ethanol extract of Brazilian classified propolis on strains of *Staphylococcus aureus*. *Braz. J.Microbial*, 42, 1259-1264.
- [23]: **Pietta P.G., Gardanac et Pietta A.M.** (2002) Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia*; 73 (suppl 1) : S7-S20.
- [24]: **Velikova M., Bankova V., Sorkun K et Coll.** (2000) Propolis from the Mediterranean region: chemical composition and antimicrobial activity. *Z Naturforsh C*; (9/10): 790-793.
- [25]: **Blanc M.** (2010) Propriétés et usage médical des produits de la ruche. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : université de LIMOGES, P: 144.
- [26]: **Nickolay J.** (2014) Perspectives d'avenir en apithérapie à l'officine : thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie : université d'ANGRES, P:280.

- [27]: **Cousin L.** (2014) l'abeille et le conseil à l'officine. Thèse pour le diplôme d'état du docteur en pharmacie : université de POITIERS, P:87.
- [28]: **Jadaragic-Ibricevic H.** (1983) the effects of propolis on the reparative processus of the pulp and histological analysis of the pulp 28 days after artificial exposure and covering with propolis. *Stomatol vjesn;* (3/4): 11-114.
- [29]: **Siheri W., Alenzi S., Tusiimire Jand Waston D.G.** (2017) the chemical and biological properties of propolis. In; **Alvarez-Suarez J.** (eds) *Bee Products. Chemical and Biological properties.* Springer, cham.
- [30]: <https://www.mdpi.com/2304-8158/9/5/559/pdf>
- [31]: <https://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20102611976>
- [32]: **El Housseini N.** (2013) Intérêts et applications cliniques de la propolis en médecine Bucco-dentaire. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire : université de Nantes, P:110.
- [33]: **Al Waili N., Al Ghamdi A., Ansari M.J.a., Al Attal Y and Salom K.** (2012) Synergistics effects of honey and propolis toruard drug multi'resistant *staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* isolacts in single and polymicrobial cultures. *Int J Med Sci*9, 793-800.
- [34]: **Jastrzebska-Stojko Z., Stojko R., Rzepecka-Stojko A., Kabala-Dzik A., Stojko J.** (2013) Biological activity of propolis honey balm in the treatment of experimentally-ovoked burn wounds, *Moleculs* 18 (11) 14397-14413.
- [35]: **Cushnie T.T et Lamb A.J.** (2005) Dection of glangin-induced cytoplasmic membrane damage in staphylococcus aureus by measuring potassium loss, *J.Ethanopharmacol.* 101 (1) 243-248.
- [36]: **Kujumgiev A., Tsvetkova I., Seredjieva Y.U., Bankova V., Christov R and Popov S.** (1999) Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin, *J.Ethanopharmacol*, pp. 64, 235-40.
- [37]: **Uzcl A., Oncage O and Gencay.** (2005) Chemical composition and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples, *Microtool. Res.* A600 (2) 189-196.

- [38]: **Brehm-Stecher B.F** et **Johnson E.A.** (2003) Sensitization of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to antibiotics by the sesquiterpenoids nerolidol, Farnesol, bisabolol and apritone. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, pp. Vol. 47, no. 10, pp. 3357-3.
- [39]: **Krol W., Scheller S., Shani J., Pietsz G., and Czuba Z.** (1993) Synergistic effect of ethanolic extract of propolis and antibiotics on the growth of *Staphylococcus aureus*. *Arzneimittelforschung*, pp. n. 43, p.607-609.
- [40]: **Farooqui I** et **Farooqui A.** (2010) Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis : a critical review. *Curr Nutr Food Sci*; 6 :186-199.
- [41]: **Plaper A., Golobm., Hfner M., Oblac T** et **Jerela R.** (2003) characterization of quercetin binding site on DNA gyrase *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 306 (2) 530-536.
- [42]: **Takaisi-Kikuni N.B** et **Schilcher H.** (1994) Electron microscopic and microcalorimetric investigations of the possible mechanism of the antibacterial action of a defined propolis provenance, *Planta Med.* 60 (03) 222–227.
- [43]: **Fernandes Jr. A., Balestrin E.C., Betoni J.E.C., Orsi R.O., da Cunha M.R.S** and **Montelli A.C.** (2005) Propolis: anti-*Staphylococcus aureus* activity and synergism with antimicrobial drugs. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, pp. n. 100, p.563–566.
- [44]: **Niyonsaba F., Ushio H., Nakano N., Ng W, Sayama K., K. Hashimoto, et al.** (2007) Antimicrobial peptides human β -defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines, *J. Invest. Dermatol.* 127 (3) 594–604.
- [45]: **Przybyłek I** et **Karpiński TM.** (2019) Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules*; 24(11):2047. Published 2019 May 29. doi:10.3390/molecules24112047.
- [46]: **Orsi R.O., Fernandes Junior A., Bankova V** and **Sforcin J.M.** (2012) Antibacterial effects of Brazilian and Bulgarian propolis and synergistic effects with antibiotics acting on the bacterial DNA and folic acid. *Nat. Prod. Res.*, pp. n.26, p.344-349
- [47]: **Seidel V., Peyfoon E., Watson D.G., and Fearnley J.** (2008) Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phyther. Res.*, pp. n. 22, p. 1256–1263

- [48]: **Gordon J.R** and **Lowy F.D.** (2008) Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clinic Infections Diseases*, 46, 350–359, pp. n. 46, p.350-359
- [49]: **Esimone C.O., Iroha I.R., Ibezim E.C., Okeh C.O. and Okpana E.M.** (2006) In vitro evaluation of the interaction between tea extracts and penicillin G against *Staphylococcus aureus*. . *Afr. J. Biotechnol*, pp. n. 5, p. 1082–1086.
- [50]: **Helaly G.F., El-Aziz A.A.A., Sonbol F.I., El-Banna T.E., and Louise N.L.** (2011) Dexpanthenol propolis extract in combination with local antibiotics for treatment of *Staphylococcal* and *Pseudomonal* wound infections. *Archives of Clinical Microbiology*, p. Volume 2(4)
- [51]: **Silva-Carvalho R., Baltazar F., and Almeida-Aguiar C.** (2015) Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development [Internet]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. [cité 19 mars 2019].
- [52]: **Fokt H, Pereira A, Ferreira A, Cunha A, and Aguiar C.** (2010) How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. In: *Current research, technology and education. Topics in applied microbiology and microbial biotechnology*, vol 1. World Scientific, Singapore, pp 481–493
- [53]: **Séverine B.** (2014) caractérisation chimique et valorisation biologique d'extraits de propolis. Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de docteur de l'université d'Angers : pharmaco chimie. Angers : université Nantes Angers le mans, p390.
- [54]: **Baudel, M.** (2017) l'Apithérapie. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie ; université Picardie jules verne, p123.
- [55]: **Dandiya P.C., Dobrowolski J.W., Naqui S.A.H., Sharma K., Shaukat A.S and Vohora S.B.** (1991) Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products, *Journal of Ethnopharmacology* 35, Elsevier Scientific Publishers, Ireland.

- [56]: **Dbrowski J.W., Vohora S.B., Sharma K et Coll.** (1991) Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol*; 35(1):77-82.
- [57] : **De-Carli A.D., Za´rate-Pereira P., De-Carli G., Zafalon E.J., Za´rate C.B.R and Yassumoto L.M.** (2011) Ação da própolis de *Apis mellifera* associada ao fluoreto de sódio sobre o biofilme dental: ensaio clínico duplo cego randomizado. *Rev odontol Bras Central*; 9(51):310–3
- [58]: **Kurshid Z., Naseem M., Zafar MS., Najeeb S and Zohaib S.** (2017) Propolis: A natural biomaterial for dental and oral healthcare. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. Autumn; 11(4):265–74.
- [59]: **D'Auria F.D., Tecca M., Scazzocchio F., Renzini V and Strippoli V.** (2003) Effect of Propolis on Virulence Factors of *Candida albicans*. *Journal of Chemotherapy*, pp. n. 15 (5), pp. 454-460.
- [60]: **Netíková L., Bogusch P and Heneberg P.** (2013) Czech ethanol-free propolis extract displays inhibitory activity against a broad spectrum of bacterial and fungal pathogens. *Journal of Food Science*, pp. n. 78 (9), p. M1421-M1429.
- [61]: **PENA, L.J., PENA, D.A., BARRIOS, P.R., DALE, R., LAMÊGO, M.R.A and MORAES M.P.** (2006) Levantamento soro epidemiológico da infecção pelo vírus da Anemia Infecciosa Equina, da Influenza Equina 2 e do Herpesvírus Equino 1 em rebanhos do sul do Estado do Pará, Brasil. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.43, n.4, p.537 542.
- [62]: **Dezengrini R., DA Silva S.C., Weiss M., Luiz C., Kreutz L.C., Weiblen R and Flores E.F.** (2010) Atividade de três drogas antivirais sobre os herpesvírus bovino tipos 1, 2 e 5 em cultivo celular. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.30, n.10, p.855 860.
- [63]: **Fernandes F.F., Dias A.L.T., Ramos C.L., Ikegaki M., Siqueira A.M and Franco M.C.** (2007) The in vitro antifungal activity evaluation of propolis G12 ethanol extract on *Cryptococcus neoformans*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo*, v.49, n.2, p.93 95.

[64]: ASSOCIATION EUROPEENNE D'APITHERAPIE, La médecine par les abeilles - Traité d'apithérapie, CD-ROM d'Apithérapie v1.0

[65]: **Shimizu T, Hino A, Tsutsuli A et Coll.** (2008) Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antivir Chem Chemther*; 19(1):7-13

[66]: **Alvarez-Suarez JM.** (2017) *Bee Products-Chemical and Biological Properties*. Cham, Switzerland: Springer.

[67]: **Fokt H., Pereira A., Ferreira A.M., Cunha A., and Aguiar C.** (2010) "How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis," in *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*, A. Mendez-Vilas, Ed., vol. 1 of *Microbiology Book Series— Number 2*, pp. 481–493.

[68]: **Shvarzbeyn J and Huleihel M.** (2011) "Effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on NFκB activation by HTLV-1 Tax," *Antiviral Research*, vol. 90, no. 3, pp. 108–115.

[69]: **Diaz NJ., Queveno AO and Luna SB.** (1997) Determination of Fe, Mn, Zn, and Cu in an ethanolic extract of Cuban propolis. *Rev. CENIC. Ciências Químicas*, pp. 28, 93-5.

[70]: <https://www.alternativesante.fr/rhume/la-vraie-propolis-contre-les-derniers-maux-de-l-hiver>

[71]: **Serkedjieva J., Manolova N and Bankova V.** (1992) Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids). *Journal of Natural Products*, pp. n. 55 (3), p. 294-297.

[72]: InVS. Actualités / Infection à VIH et sida. [En ligne] [Citation : 23 Janvier 2013.] <http://www.invs.sante.fr/Dossierthematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infection-a-VIH-et-sida/Actualite>.

[73]: **Gekker G., Hu S., Spivak M., Lokensgard J.R and Peterson P.K.** (2005) Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *Journal of Ethnopharmacology*, pp. n. 102 (2), p. 158-163.

- [74]: **Burke. TR JR, Fesen MR, Mazumder A et coll.** (1995) Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase. *Med chem*; 38(21):4171-4178.
- [75]: **Gekker G, HU S, Spivak M, Lokensgard JR et coll.** (2005) Anti-HIV-1 activity of propolis in CD+ lymphocyte and microglial cell cultures. *Ethanpharmacol*; 102(2):158-163.
- [76]: **Yildirim A, Duran GG, Duran N, Jenedi K, Bolgu BS, Miraloglu M, et al.** (2016) Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Med Sci Monit*; 22:422–30.
- [77]: **Huleihel M and Isanu V.** (2002) Anti-herpes simplex virus effect of an aqueous extract of propolis. *Israel Medical Association Journal*, pp. n. 4 (11), p. 923-927.
- [78]: **Amoros M., Simões C.M.O., Girre L., Sauvager F and Cormier M.** (1992) Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. *Journal of Natural Products*, pp. n. 55 (12), p. 1732-1740.
- [79]: **Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn S., Napoli R and StatPearls** [Internet]. (2020) Features, evaluation and treatment Coronavirus (COVID19).
- [80]: **Ruth McBride et Burtram C. Fielding.** (2012) « *The Role of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus Accessory Proteins in virus Pathogenesis* », *Viruses*, vol. 4, n° 11, novembre, p. 2902–2923.
- [81]: **Orsi RO., Fernandes Jr A., Bankova V et al.** (2012) The effects of Brazilian and Bulgarian propolis in vitro against Salmonella Typhi and their synergism with antibiotics acting on the ribosome. *Nat Prod Res*; 26(5): 430–7
- [82]: **Ong TH., Chitra E, Ramamurthy S et al.** (2019) Cationic chitosan-propolis nanoparticles alter the zeta potential of *S. epidermidis*, inhibit biofilm formation by modulating gene expression and exhibit synergism with antibiotics. *PLoS ONE*; 14(2): 1–13
- [83]: **Watanabe, M. A. E.; Am arante, M. K.; Conti, B. J and Sforcin, J. M.** (2011) Cytotoxic Constituents of Propolis I nducing Anticancer Effects: A Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63, 1378–1386.

- [84]: **G. C.-F. Chan, K.-W. Cheung, and D. M.-Y. Sze.** (2013) “The immunomodulatory and anticancer properties of propolis,” *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, vol. 44, no. 3, pp. 262–273.
- [85]: **D. Sawicka, H. Car, M. H. Borawska, and J. Niklinski.** (2012) “The anti- cancer activity of propolis,” *Folia Histochemica et Cytobiologica*, vol. 50, no. 1, pp. 25–37.
- [86] : **Borrelli F., Maffia P., Pinto L et coll.** (2002) Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract *Fitoterapia*; 73(1) : 53-63.
- [87]: **Metzner J., Bekemeier H et Weber F.G.** (1982) Influence of flavonoids on capillary permeability, carrageenin edema and histamine and PGE2 spasms. *Agents Actions Suppl*; 10: 129-134.
- [88]: **Donadieu Y.** (1993) *La propolis thérapeutique naturelle*, 4^o Edition, Paris, Maloine edit, 61p.
- [89]: **Clément H.** (2002) *Guide des techniques de l'apiculteur*. Editions Rustica. (p.264-315.).
- [90]: <https://www.ruchersdelorraine.com/fr/propolis.php>.
- [91]: <https://www.compagnie-des-sens.fr/propolis-guide-complet/>.
- [92]: **Jelena Šuran., Ivica Cepanec., Tomislav Mašek., Božo Radi., Saša Radi., Ivana Tlak Gajger and Josipa Vlaini.** (2021) Propolis Extract and Its Bioactive Compounds—From Traditional to Modern Extraction Technologies. *Molecules*, 26, 2930.
- [93]: **Park, Y.K.; Ikegaki, M.** (1998) Preparation of Water and Ethanol Extracts of Propolis and Evaluation of the Preparations. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62, 2230–2232.
- [94]: **Rocha, B.A.; Pires Bueno, P.C.; de Oliveira Lima Leite Vaz, M.M.; Piacezzi Nascimento, A.; Ursoli Ferreira, N.; de Padua Moreno, G.; Rezende Rodrigues, M.; de Mello Costa-Machado, A.R.; Aparecida Barizon, E.; Costa Lima Campos, J.; et al.** (2013) Evaluation of a Propolis Water Extract Using a Reliable RP-HPLC Methodology and In Vitro and In Vivo Efficacy and Safety Characterisation. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*

- [95]: **Li, H.X.; Wang, Z.C.; Qian, Y.M.; Yan, X.Q.; Lu, Y.D.; Zhu and H.L.** (2017) Design, synthesis, and biological evaluation of chrysin derivatives as potential FabH inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.* 89, 136–140.
- [96]: **Cushnie, T.P.T and Lamb, A.J.** (2005) Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 26, 343–356.
- [97]: **Velazquez, C.; Navarro, M.; Acosta, A.; Angulo, A.; Dominguez, Z.; Robles, R.; Robles-Zepeda, R.; Lugo, E.; Goycoolea, F.M.; Velazquez, E.F et al.** (2007) Antibacterial and free-radical scavenging activities of Sonoran propolis. *J. Appl. Microbiol*, 103, 1747–1756
- [98]: **Altuntas, A.; Yilmaz, H.R.; Altuntas, A.; Uz, E.; Demir, M.; Gokcimen, A.; Aksu, O.; Bayram, D.S and Sezer, M.T.** (2014) Caffeic acid phenethyl ester protects against amphotericin B induced nephrotoxicity in rat model. *BioMed Res. Int.* 1–8.
- [99]: <https://www.cari.be/medias/actuapi/actuapi66.pdf> .
- [100]: **Bouzahouane H., Ayari A., Guehria I and Riah O.** (2021) PROPOLIS: ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CHEMICAL COMPOSITION ANALYSIS. *Journal of Microbiology. Biotechnology and Food Sciences*: 10 (6) e3211.
- [101]: **Machado J.L., Assunção A.K.M., Da Silva M.C.P., Dos Reis A.S., Costa G.C., Arruda D.S., Rocha B.A., Leite Vaz M.M.O.L., Paes A.M.A., Guerra R.N.M., Berretta A.A and Nascimento F.R.F.** (2012) Brazilian Green Propolis: Anti-Inflammatory Property by an Immunomodulatory Activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.*, pp. Volume 2012, Article ID 157652, 10 pages.
- [102]: http://www.cari.be/medias/abcie_articles/168_apitherapie.pdf

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

Filière : Ecologie et Environnement
Spécialité : Ecologie Microbienne

Titre

Etude de l'activité antimicrobienne de la propolis

Résumé

Ce travail est une modeste contribution pour faire une étude présentative sur les propriétés curatives (antimicrobiennes) de l'un des produits les plus importants de la nature, la colle d'abeille ou ce qu'on appelle la propolis, par une recherche synthétique de connaissances actuelles sur le produit, en identifiant les méthodes d'extraction et l'ensemble de ses composants biologiquement actifs. Nous essayons de confirmer sa contribution efficace dans la lutte contre les infections microbiennes, à partir des résultats obtenus par une analyse significative d'un article réalisé par (*Bouzahouane H et al.2021*) suggère que l'EEP exerce une activité bactéricide contre les bactéries Gram (+) et Gram (-) ainsi contre les souches fongiques ce qui valide sa fonction comme un ATB puissant.

Mot clés : Abeille, Propolis, Infections microbiennes, Extraction, Antibiotique.

Membre du jury :

OULMI L. (MCB- UFM Constantine).
CHABBI R. (MAA- UFM Constantine).
GUERGOURI I. (MAA- UFM Constantine).

Présentée par :
CHIEB Yasmine
BERRAHAL Rayane

Année universitaire : 2020-2021