



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCCEN

Faculté des Sciences de la Nature et la Vie et Science de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire des

Mémoire

Présenté par :

Mme KENICHE Imane ép. KERMADI

En vue de l'obtention du

Diplôme de Master

En Biologie

Option : Microbiologie Fondamentale

Thème

L'ACTIVITE ANTIBIOFILM DE LA PROPOLIS

SUR LES SOUCHES DE *Staphylococcus aureus*

Soutenu le : / 09 /2023

Devant le jury composé de :

Présidente Mme HASSAINE.H	Professeur	Université de Tlemcen
Promotrice Mme BELLIFA.S	Maitre de conférences A	Université de Tlemcen
Examinatrice Mme KARA TERKLI	Maitre de conférences A	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2022 – 2023

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A la mémoire de mon papa, mon fort repère qui a toujours cru en moi, je me souviendrai de tous ce qui m'a enseigné.

A ma maman qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences, qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mon frère et mes sœurs qui n'ont pas cessé de me conseiller et m'encourager durant les moments de doute et d'abandon.

A mon mari, qui n'a épargné aucun effort pour moi, pour sa grande patience et son soutien moral ininterrompu.

Aux prunelles de mes yeux AYA et CHIRAZ qui me comblent d'un amour inconditionnel.

A ma belle-famille, à ceux qui m'ont donné amour courage et vivacité.

A tous mes amis et collègues de travail qui m'ont encouragé et à qui je souhaite plus de succès.

Remerciements

Je remercie ALLAH, le tout puissant, qui m'a donné la force, la volonté et surtout la santé pour accomplir ce travail.

*Je tiens à remercier **Mr REBIAHI**, Professeur à l'université Abou-bekr Belkaid Tlemcen pour m'avoir donné l'opportunité de joindre ce Master.*

*Je tiens également à remercier mon Encadreur **Mme S. BELLIFA**, Maitre de conférences A à l'université Abou-bekr Belkaid Tlemcen pour son soutien, ses encouragements, ses conseils avisés pendant toute la durée de ce travail et pour tous ses efforts afin de m'orienter au mieux.*

*Je suis reconnaissante envers **Mme H. HASSAINE** Professeur à l'université de Tlemcen d'avoir présidé le jury, qu'elle trouve l'expression de ma parfaite considération.*

*Je tiens aussi à remercier **Mme I. KARA TERKI**, Maitre de conférences A à l'université Abou-bekr Belkaid Tlemcen, d'avoir bien voulu examiner ce travail.*

J'adresse de tout mon cœur mes remerciements à ma très chère mère, je lui suis infiniment reconnaissante. Qu'elle trouve dans ce travail le fruit de ses sacrifices.

Enfin, je remercie mon mari qui a toujours cru en moi et m'a soutenue dans les meilleurs et les pires moments, je lui exprime mon infinie reconnaissance.

Résumé

La propolis est une substance collante à base de plantes produite par les abeilles. Il a été utilisé traditionnellement par les civilisations anciennes comme médecine populaire et est connu pour avoir de nombreuses propriétés pharmaceutiques, notamment des effets antioxydants, antibactériens, antifongiques, anti-inflammatoires, antiviraux et antitumoraux. Dans le monde entier, les chercheurs étudient encore la composition complexe de la propolis pour dévoiler son potentiel biologique, et en particulier son activité antimicrobienne contre une variété de micro-organismes multirésistants.

Ce travail montre la caractérisation de différents types de propolis et leurs activités antimicrobiennes contre *Staphylococcus aureus*. La propolis peut être divisée en différents types en fonction de leur composition chimique et de leurs propriétés physiques associées à l'origine géographique et aux sources végétales. Les flavonoïdes, les phénols, les diterpènes et les composés aliphatiques sont les principaux produits chimiques qui caractérisent les différents types de propolis (peuplier, brésilienne et méditerranéenne), et sont responsables de leur activité antimicrobienne. Les extraits de la plupart des types de propolis ont montré une plus grande activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif : en particulier sur *S. aureus*. La propolis agit soit en interagissant directement avec les cellules microbiennes, soit en stimulant le système immunitaire des cellules hôtes.

Cependant, le mécanisme d'action de la propolis n'est pas encore clair, en raison de l'interaction synergique des ingrédients de la propolis, et cette substance naturelle a une activité multi-cibles dans la cellule. Les potentiels biologiques à large spectre de la propolis la présentent comme un candidat idéal pour le développement de nouveaux agents antimicrobiens puissants et rentables.

Sommaire

Introduction	
I. Généralité sur la propolis.....	
I.1. Définition de la propolis.....	
I.2. Eléments historiques.....	
I.3. Composition de la propolis.....	
I.4. Types de la propolis.....	
I.5. Activité antimicrobienne et antifongique de la propolis	
I.5.1. Activité antistaphylococcique de la propolis	
I.5.2. Activité Antifongique de la propolis	
I.5.3. Activité antivirale de la propolis	
I.5.4. Activité antiparasitaire de la propolis	
I.5.5. Activité antioxydante de la propolis	
I.5.6. Propriétés cicatrisantes de la propolis	
I.5.7. Activité anti-inflammatoire de la propolis	
Conclusion	

Introduction

Staphylococcus aureus est une bactérie à Gram positif qui est souvent trouvée dans les voies respiratoires et la peau, tandis que *Candida albicans* est principalement détecté dans les muqueuses et dans le tractus gastro-intestinal (Lee et al., 2019). *S. aureus* et *C. albicans* sont des agents pathogènes opportunistes omniprésents et d'importantes souches nosocomiales qui peuvent provoquer des maladies légères à graves (Todd et Peters, 2019). L'utilisation généralisée de médicaments antimicrobiens et la capacité de certains microbes à acquérir des gènes accessoires pouvant être à l'origine de la diversité dans le phénotype et les mécanismes de résistance des microbes a conduit à une crise sans précédent de résistance aux antimicrobiens (Aslam et al., 2018).

En outre, les superbactéries porteuses de plusieurs résistances aux médicaments ont les taux globaux de mortalité et de morbidité dus à de telles infections ont été multipliés par plusieurs (Fair et Tor, 2014 ; Frieri et al., 2017). Les micro-organismes acquièrent une résistance aux antimicrobiens au moyen de plusieurs mécanismes sous-jacents, y compris la synthèse d'enzymes qui dégradent la partie active des antibiotiques, l'efflux de médicaments, la modification des sites de liaison des antibiotiques et la formation de biofilm (Munita et Arias, 2016).

Il a été constaté que *S. aureus* et *C. albicans* forment des biofilms persistants sur des surfaces abiotiques ou au sein d'un hôte. L'interaction entre ces biofilms est un précurseur d'une tolérance accrue aux médicaments, d'une évasion immunitaire et d'une virulence, avec pour résultat une mortalité accrue. (Todd and Peters, 2019).

Au cours des dernières décennies, les communautés scientifiques ont recherché de nouveaux agents antimicrobiens efficaces et rentables pour traiter les infections causées par des souches multirésistantes (Aslam et al., 2018).

Les produits naturels à base de plantes et la chimie de synthèse sont deux domaines principaux vers lesquels l'attention scientifique s'est portée dans la quête du développement d'agents antimicrobiens puissants pour traiter et prévenir les maladies infectieuses (Abreu et al., 2012, Anand et al., 2019).

La propolis est produite à partir des sécrétions balsamiques des fleurs, branches, coquilles, feuilles, écorces et bourgeons de diverses plantes. Les abeilles (*Apis mellifera*) extraient et transforment cette substance collante à l'aide de leurs sécrétions salivaires et de leur cire

d'abeille en propolis (Elnakady et al., 2017). La propolis protège les ruches de l'humidité et des prédateurs, scelle les fissures et maintient la température interne de la ruche au chaud. Depuis l'Antiquité, la propolis est utilisée comme médecine traditionnelle, seule ou en combinaison avec d'autres substances naturelles, pour traiter les plaies (Rojczyk et al., 2020). La littérature montre clairement que la propolis possède plusieurs propriétés biologiques, notamment des activités antibactériennes, antivirales, antiprotozoaires, antifongiques, anticancéreuses, antioxydantes, antitumorales et antimutagènes (Elnakady et al., 2017, Ezzat et al., 2019, Kujumgiev et al., 1999, Silva et al., 2019). Plusieurs rapports scientifiques ont été publiés sur la cytotoxicité, le potentiel antioxydant et antimicrobien de différents types de propolis (de Marco et al., 2017, Lopez et al., 2015, Mello et Hubinger, 2012). Les activités de suppression des radicaux libres et antimicrobiennes ont présenté la propolis comme un conservateur et un complément alimentaire idéal dans diverses industries alimentaires (Grecka et Szweda, 2021, Guzmán et Cruz, 2017). De plus, le solvant choisi pour l'extraction de la propolis peut agir pour améliorer son potentiel pharmacologique. Les extraits éthanoliques de propolis sont plus efficaces et présentent des niveaux d'activité antimicrobienne plus élevés que les fractions d'eau, d'ester et de chloroforme (Wagh, 2013).

Depuis les années 1970, la propolis a attiré l'attention des scientifiques à la recherche d'un médicament thérapeutique alternatif contre les maladies infectieuses et les bactéries multirésistantes. L'intérêt des chercheurs pour cette substance complexe s'est accru au cours des dernières décennies, grâce à des recherches plus approfondies sur la composition chimique de la propolis (Toreti et al., 2013). Cependant, la standardisation des extraits de propolis et leur utilisation en traitement clinique restent un défi (Silva-Carvalho et al., 2015, Toreti et al., 2013). Par conséquent, cette étude vise à passer en revue les rapports scientifiques publiés au cours de la dernière décennie sur la caractérisation des différents types de propolis dans le monde, leur composition chimique, et à évaluer leur activité antimicrobienne contre *S. aureus* et *C. albicans*.

I. Généralités sur la propolis

I.1-Définition de la Propolis

La propolis est une substance résineuse récoltée et préparée par les abeilles sur les bourgeons et les jeunes branches de cerisier, de peuplier, de bouleau, de sapin, d'épinette et d'aulne, sous forme de cire mélangée à leurs propres sécrétions (Philippe, 1993).

Le mot « propolis » vient de la langue grecque où « pro » signifie « devant » et « polis » signifie « ville », donc toute la phrase peut être traduite par « substance défensive de la ruche » (Anjum et al., 2019).

La propolis est un des trésors de la ruche, moins connu que le miel mais vite adopté lorsqu'on a découvert ses propriétés. C'est un véritable moyen de défense contre les champignons, les microbes, la moisissure à l'intérieur de la ruche mais également pour colmater les parois, agissant comme un isolant contre l'air et les intempéries. La propolis possède une action antifongique, bactéricide et prévient les maladies bactériostatiques des abeilles. (Bogdanov, 2012).

I.2- Eléments historiques

Connue depuis plus de 3 000 ans, la propolis était utilisée par les Egyptiens pour la préparation des onguents (pommade à base de résine, de corps gras et de divers principes actifs, destiné à être appliqué sur la peau), et pour momifier les morts. (Donadieu, 2008)

Les autres civilisations antiques, comme les Grecs et les Romains, l'appréciaient pour ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes. La propolis pure faisait ainsi partie de la pharmacie des légionnaires en campagne. Au Moyen Age, elle contribuait encore à la guérison des blessures par flèche. (Rojczyk et al., 2020).

La propolis, se voit peu à peu remplacée, au cours des deux derniers siècles, par les médicaments traditionnels. Pourtant, la propolis conserve toutes ses propriétés millénaires offertes par les abeilles.

I.3-Composition de la propolis

L'origine botanique dont sera issue la propolis constitue le principal facteur responsable de sa composition spécifique. L'autre facteur sera les modifications générées à travers les sécrétions hypopharyngiennes de l'abeille qui vont apporter d'autres éléments spécifiques en plus de certaines transformations (hydrolyse des hétérosides de flavonoïdes en aglycones). De manière

générale, la propolis est constituée de 50 à 55 % de résines et baumes, de 30 % de cires et acides gras, de 10 % d'huiles essentielles, de 5 % de pollen et de 5 % de substances organiques et minérales (Marcucci, 1995, Viuda- Martos et al., 2008). Sur le plan de la composition chimique fine de la propolis, plus de 300 constituants différents ont été identifiés, et dont la plupart sont des substances phénoliques (Bankova, 2005). Parmi ces dernières, on retrouvera beaucoup de flavonoïdes et autres dérivés phénoliques ainsi que leurs esters, des dérivés aromatiques volatils, des minéraux (fer, calcium, zinc, cuivre, manganèse) et des vitamines (C, E et du groupe B) (Bankova et al., 2000). Les propolis les plus fréquemment étudiées sont la propolis européenne issue majoritairement de peupliers, la propolis verte du Brésil issue de *Baccharis dracunculifolia* et la propolis rouge dont la source est *Dalbergia ecastophyllum*. À cela s'ajoutent toutes sortes de propolis provenant d'un assemblage complexe de végétaux plus ou moins bien identifiés présents dans la zone géographique au moment de la récolte. La fraction poly phénolique est très différente d'une propolis à une autre et constitue ainsi une sorte d'empreinte spécifique qui permet d'identifier l'origine botanique de cette propolis (Bankova et al., 2000, Sawaya et al., 2010)

❖ **Composition non volatile de la propolis :**

pinobanksin 3-(2-méthyl)butyrate (1), pinobanksin 3-isobutyrate (2), pinobanksin 3-hexanoate (3), pinobanksin 3-butanoate (4), pinobanksin 3-propanoate (5), pinobanksin 3-acétate (6), pinobanksin 3-acetoxy-7-méthyl éther (3-acetylalpinone) (7), pinobanksin 5-méthyl éther (8), pinobanksin (9), pinostrobin(10), pinocembrin(11), chrysin (12), tectochrysin (13), chrysin 5-méthyl éther (14), galangin (15), izalpinin (16), kaempferol (17), éther 3-méthyl quercetin (18), acide p-coumarique (19), acide cafféique (20), acide 3,4-diméthoxycinnamique (21), acide cinnamylideneacétique (22), 2-méthyl-2-butenyl p-coumarate (23), 2-méthyl-2-butenyl ferulate (24), 3-méthyl-3-butenyl ferulate (25), benzyl p-coumarate (26), benzyl ferulate (27), phényléthyl cafféate (28), cinnamyl cinnamate (29), cinnamyl p-coumarate (30), cinnamyl cafféate (31), cinnamyl isoferulate (32), cinnamyl 3,4-diméthoxycinnamate (33), 2-Acétyl-1-coumaroyl-3cinnamoylglycérol (34), 2-Acétyl-1-feruloyl-3-cinnamoylglycérol (35) 2-Acétyl-1,3-dicinnamoylglycérol (36), 2-acétyl-1,3-dicafféoylglycérol (37), 2-acétyl-1-cafféoyl-3coumaroylglycérol (38).

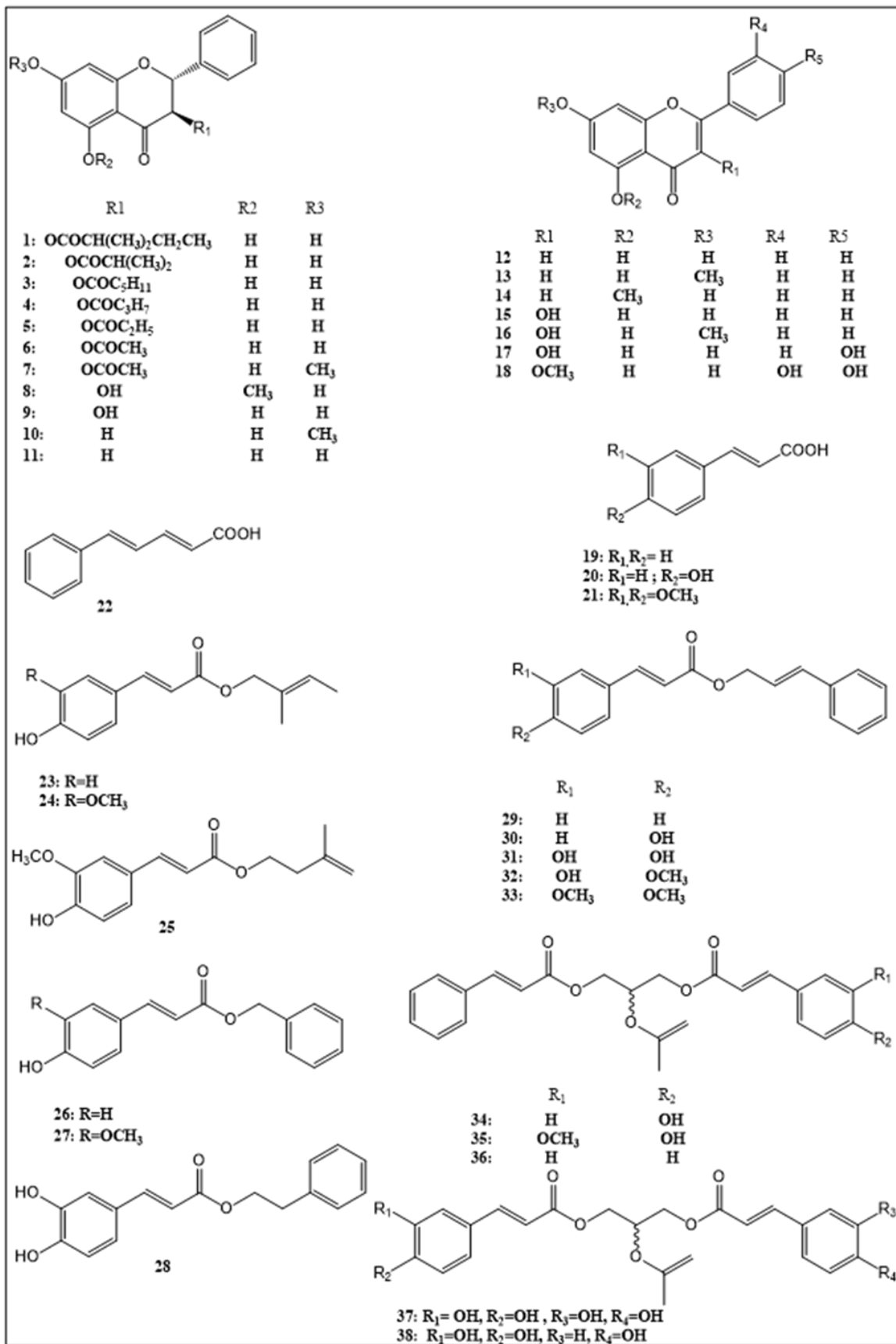


Figure (1) : principaux composés dans les différents échantillons de la propolis dans le monde.

❖ Origine de la propolis produite en Algérie

Selon la nature des espèces végétales présentes en Algérie, la propolis produite en Algérie pourrait provenir du pin (*Pinus* sp) qui occupe les zones semi arides, du chêne que l'on trouve au nord-est du pays, du châtaignier, du cyprès (*Cupressus* sp), du Casuarina, ou du peuplier (*Populus* sp). (Boufadi, 2014). Boufadi, cite dans son étude réalisée sur la propolis algérienne récoltée dans six régions différentes (Tizi-Ouzou, Relizane, Ain-temouchant, Mostaganem, Djelfa et Laghouat) que la principale source de la propolis issue des 4 premières zones est représentée par les bourgeons de peuplier, d'eucalyptus, de bouleaux, de saules, marronniers, et d'arbres fruitiers.

I.4. Types de la propolis

Le tableau suivant résume les quelques variétés les mieux connues de propolis et leurs compositions. Chaque composé ayant des activités biologiques qui lui sont propres, les propriétés pharmacologiques de chaque type de propolis seront donc conditionnées par sa composition. En vue d'une utilisation chez l'homme, il est important de caractériser, de standardiser et de maîtriser la composition de chaque propolis utilisée (Bankova, 2005).

Type de propolis	Origine géographique	Origine botanique	Principales substances biologiques actives	Références
Propolis de peuplier	Europe, Amérique du nord, région non tropicale d'Asie	<i>Populus spp.</i> De la section <i>Aigeiros</i> , le plus souvent <i>P. nigra L.</i>	Flavones, flavanones, acide cinnamique Et ses esters	Bankova, 2005
Propolis de bouleau	Russie	<i>Betula verrucosa Ehrh</i>	Flavones et flavonols (pas les mêmes comme dans la propolis de peuplier)	Bankova, 2005
Propolis verte	Brésil	<i>Baccharis spp.</i> , principalement <i>B. dracunculifolia DC.</i>	Derivésprénylés de l'acide coumarique Acides diterpéniques	Bankova, 2005
Propolis rouge	Cuba, Venezuela	<i>Clusia spp</i>	Benzophénones Polyprénylées	Bankova, 2005
Propolis méditerranéenne	Grèce, Italie, Turquie, Algérie	<i>Cupressaceae pinaceae</i>	Diterpènes : pprofil chimique diterpenique particulier	Graikouet al., 2016

Tableau (1) : quelques variétés les mieux connues de propolis et leurs compositions.

❖ Etudes sur la propolis algérienne :

Il n'y a pas beaucoup d'études sur la propolis Algérienne, on retrouve quelques articles sur la composition chimique et l'activité biologique mais il n'existe pas d'études botaniques concernant la provenance de la propolis Algérienne.

❖ Composition chimique

La propolis est une substance complexe, et plusieurs facteurs influencent sa composition chimique, notamment les sources végétales entourant les ruches, les espèces d'abeilles domestiques, la méthode de collecte, les facteurs géographiques et climatiques. variation, saisons de collecte, altitudes et éclairage adéquat (Bueno-Silva et al., 2017 ; López et Sawaya, 2012). La propolis est une substance collante contenant 50% de résines végétales, 30% de cire, 10% huiles essentielles, 5 % de pollen et 5 % d'autres composés organiques (Brown, 1989). Plus de 400 composés ont été identifiés propolis de type peuplier d'ici 2014 (Ristivojevic' et al., 2015). Cette liste de composés continue d'augmenter, et les échantillons de propolis collectés de différentes parties du monde avaient révélé 850 composants jusqu'à à 2018 (Šturm et Ulrich, 2019). Les composants connus de la propolis sont regroupés en classes chimiques qui comprennent : les alcools, les alcanes, huiles volatiles, acides aromatiques, acides aminés, vitamines, sucres et alcools de sucre, terpénoïdes, acides gras, hydrocarbures, esters de cire, flavonoïdes, chalcones, phénols, dérivés du glycérol, aldéhydes, oligo-éléments, petites proportions de minéraux et cétones (Ahangari et al., 2018 ; Šturm et Ulrich, 2019). Ces catégories comprennent divers composés actifs, tels que les flavones, l'acide caféique, isovanilline, vanilline, acide butanoïque, acide malique, alanine, acide benzoïque, acide coumarique, acide gentisique, acide férulique, acide vanillique, pinocembrine, pinobanksine, galangine, thymol, lutéoline, terpènes, lignanes, myricétine, acides décanoïques, chrysine, quercétine et kaempférol (KurekGórecka et al., 2013 ; Šturm et Ulrich, 2019). Les propriétés thérapeutiques de la propolis sont principalement attribuées aux substances volatiles (Bankova et al., 2014 ; Jihene et al., 2018), flavonoïdes et composés phénoliques qui sont bien connus comme actifs antioxydants et antimicrobiens ingrédients (da Silva et al., 2006 ; Kurek-Górecka et al., 2013). La chrysine est une flavone végétale extraite des feuilles de *Passiflora caerulea* et on la trouve dans le miel et la propolis (Mani et Natesan, 2018). Les activités anticancéreuses et cytotoxiques de la propolis sont liées principalement à la chrysine (Celin' ska-Janowicz et al., 2018 ; Seetharaman et coll., 2017). Certaines études rapportent que la chrysine possède des propriétés antimicrobiennes propriétés basées sur sa capacité à détruire l'intégrité de la paroi cellulaire microbienne et de la membrane cellulaire (Celin' ska-Janowicz et al., 2018 ; Mani et

Natesan, 2018). En outre, ces autres polyphénols (tels que comme l'acide caféique, l'acide férulique et l'acide p-coumarique) dans la propolis affectent Biosynthèse de l'ADN dans les cellules cancéreuses (Liu et al., 2014; Suresh Babu et coll., 2006 ; Vardar-Ünlü et al., 2008). La génistéine est l'une des isoflavones naturelles détectées dans la propolis (Gargouri et al., 2019 ; Volpi et Bergonzini, 2006), et se trouve principalement dans Glycine max L. et Espèce de Trifolium. Il a reçu une grande attention en raison de son activité chimiothérapeutique contre différents types de cancer, principalement en modifiant l'apoptose (Spagnuolo et al., 2015) et la réduction de troubles inflammatoires chroniques (Vanden Braber et al., 2018). Il améliore la réponse immunitaire des macrophages contre *C. albicans* (Cui et al., 2016), et agit comme agent antibactérien contre *S. aureus* (Choi et coll., 2018). La pinocembrine est l'un des principaux flavonoïdes abondants en propolis de type peuplier. Ses activités pharmacologiques ont été bien étudiés, notamment les anti-inflammatoires, les antioxydants (Rasul et al., 2013) et action antibactérienne contre *S. aureus*, *Escherichia coli* et pneumonie à *Klebsiella* (Tundis et al., 2019), et antifongique contre *Penicillium italicum* (Peng et al., 2012). Malique l'acide est un produit chimique présent dans les fruits et utilisé comme arôme dans les boissons et les aliments, et a montré une activité antimicrobienne contre un large gamme de souches bactériennes de *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enteritidis* et *Escherichia coli* (Raybaudi-Massilia et al., 2009). La propolis contient également de la vanilline, du glycérol et de l'acide glycolique, qui sont utilisé dans d'autres domaines comme les produits cosmétiques et les additifs alimentaires, en raison de leurs propriétés anti-âge, antimicrobiennes, antivirales et antioxydantes propriétés (Boonchird et Flegel, 1982 ; Talla et al., 2017). De plus, la propolis contient certains composants qui ne sont pas encore bien connu pour avoir une activité antimicrobienne, y compris les acides gras et sucres. La propolis est depuis longtemps confirmée comme un agent pharmaceutique intéressant : cependant, son activité biologique est associée à l'activité synergique de nombreuses classes de ses principes actifs (Kujumgiev et al., 1999).

Des composés polyphénols et terpènes sont identifiés dans la propolis du nord de l'Algérie avec principalement deux méthodes d'analyses : HPLC-MS/MS et RMN [33].

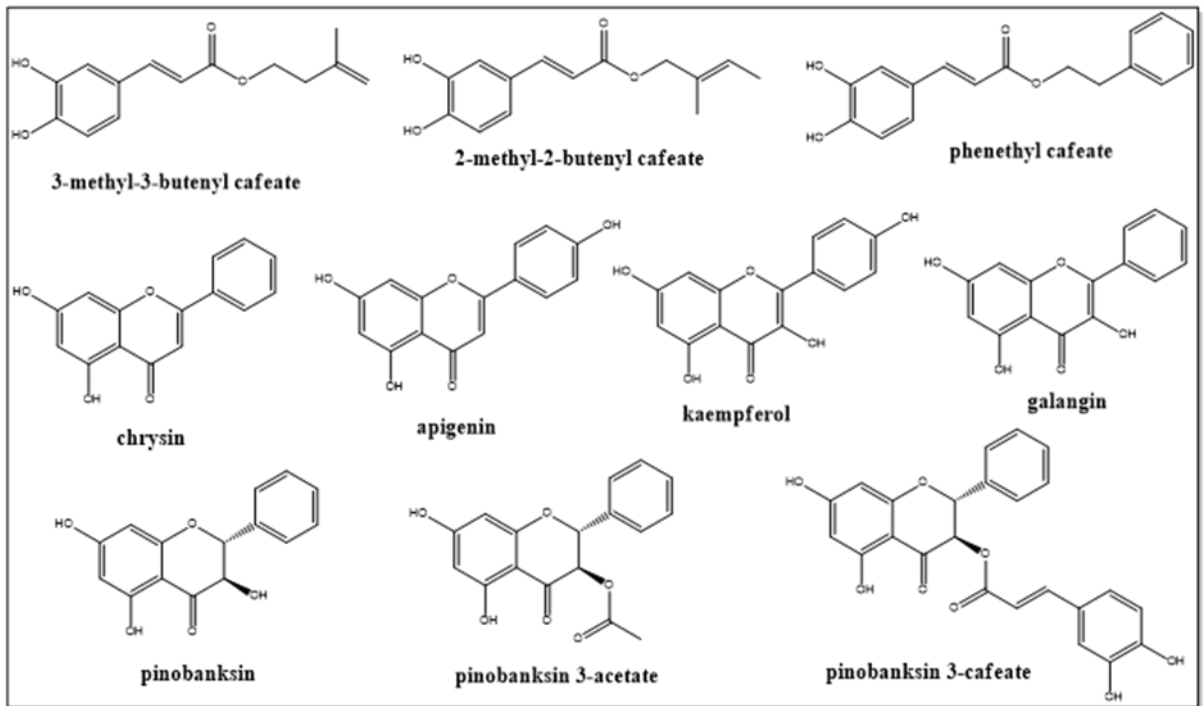


Figure (2) : Les principaux polyphénols détectés dans la propolis algérienne

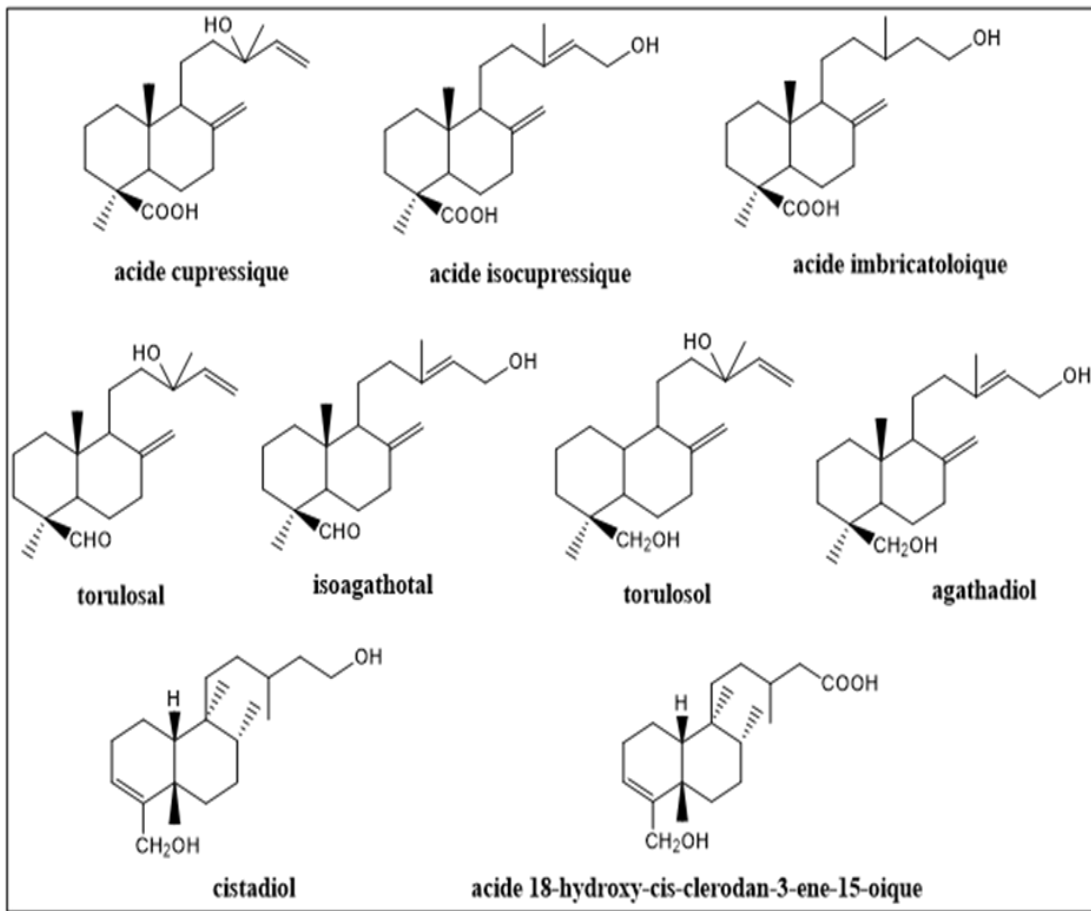


Figure (3) : Les principaux terpènes détectés dans la propolis algérienne

I.5. Activité antimicrobienne et antifongique de la propolis

L'activité bactéricide de la propolis et/ou de ses constituants est la plus largement documentée. Cette activité à large spectre a été démontrée sur des bactéries Gram+ et Gram- (de type anaérobie et aérobie) mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram+. Parmi les bactéries inhibées, on retrouve des *Staphylococcus* (*aureus* et *mutans*), des *Streptococcus* (*mutans* et *sanguinis*), des *Bacilles* (*cereuset subtilis*), des *Proteus* (*vulgaris* et *mirabilis*), des *Pseudomonas*, des *Listeria*, des *Salmonella*, des *Clostridium*, des *Pyogènes*, *Escherichia coli* et *faecalis* et *Helicobacter pylori*, autant de souches qui sont impliquées dans les troubles des sphères otorhino pharyngées, gastro-intestinale, génitale ou buccale. Les différentes études mécanistiques suggèrent que la propolis et/ou ses composés pourraient inhiber la croissance bactérienne par blocage de la division cellulaire, par une désorganisation du cytoplasme, par une inhibition de la synthèse protéique ou par une inhibition du processus d'adhésion. Certaines études ont montré que des souches résistantes, voire multirésistantes aux antibiotiques, étaient sensibles à la propolis. Il a également été montré que la propolis, lorsqu'elle est prise en association avec certains antibiotiques, augmente leur efficacité (streptomycine, ampicilline, gentamycine, cloxacilline...) (Cardinault et al., 2012).

I.5.1. Activité anti staphylococcique de la propolis [Etude comparative]

En raison du développement de résistances microbiennes contre divers antibiotiques (Aslam et al., 2018), il y a eu un intérêt croissant pour identifier des agents antimicrobiens efficaces obtenus à partir de divers produits naturels comme la propolis qui est l'un des sources les plus prometteuses de composés bioactifs pour montrer une activité antimicrobienne (AL-Ani et al., 2018). Le potentiel antibactérien de la propolis varie considérablement d'une souche bactérienne à l'autre, et en fonction de l'échantillon de propolis utilisé (Almuhayawi, 2020). Dans de nombreuses études scientifiques, la propolis et ses dérivés ont montré activité antibactérienne significative contre *Escherichia coli*, *S. aureus*, Espèces de *Streptococcus*, *Salmonella typhi*, espèces d'*Enterococcus*, *Bacillus* espèces et *Pseudomonas aeruginosa* (Anjum et al., 2019 ; Przybyłek et Karpin' ski, 2019 ; Rufatto et coll., 2017). La littérature suggère que les fractions alcooliques de la propolis possèdent une activité antibactérienne significative contre les bactéries Gram-positives par rapport aux bactéries Gram-négatives (Przybyłek et Karpin' ski, 2019). Dans Lu et al. (2005), un extrait éthanolique de propolis taïwanaise a montré niveaux élevés d'activité antibactérienne contre *S. aureus* avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) inférieure à 3,75 à 60 mg/ mL, et une concentration bactéricide minimale (MBC) comprise entre 7,5 et 120 mg/mL, se révélant ainsi efficace. La

même étude a confirmé l'influence de la saison et de la zone de échantillons collectés sur l'activité de la propolis. De plus, l'âge des cellules bactériennes, une température de 37 °C et un pH acide ont accru l'activité antibactérienne de l'extrait de propolis (Lu et al., 2005). Le niveau d'activité antistaphylococcique les plus élevés de l'extrait éthanolique de propolis (EEP) après que la propolis taïwanaise ait été enregistrée pour les échantillons collectés en Turquie, à Oman et en Irlande, avec des valeurs CMI de 8, 42 et 80 lg/mL, respectivement (AL-Ani et al., 2018 ; Popova et al., 2013 ; Uzel et al., 2005). Certains échantillons de propolis brésilienne ont montré une très large gamme de CMI, de 31,2 mg/mL à plus de 1 024 mg/mL, contre les souches de *S. aureus* (Bueno-Silva et al., 2017 ; Regueira Neto et al., 2017). Un extrait éthanolique de propolis chilienne a inhibé la croissance des bactéries Gram-positives uniquement et a montré très faible activité antibactérienne contre *Streptococcus pyogenes* et *S. aureus* (ATCC 25923), avec une CMI de 200 à 26 900 mg/mL.

Il est intéressant de noter que la teneur totale en phénols de la propolis chilienne était non corrélée aux valeurs de CMI (Bridi et al., 2015). Une étude antibactérienne d'échantillons de propolis méditerranéenne a été réalisée par la méthode de diffusion sur disque contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives et les pathogènes buccaux. Il est à noter que, la teneur en diterpène dans les échantillons EEP était directement proportionnelle à une activité antimicrobienne contre toutes les bactéries testées. De plus, les échantillons ont montré une activité particulièrement forte sur les bactéries Gram-positives (*S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*) (Graikou et al., 2016). D'autres études sur des échantillons de propolis collectés dans les régions méditerranéennes ont confirmé l'efficacité de EEP sur *S. epidermidis*, *S. aureus* et *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) en utilisant un test de diffusion sur disque à une plage de concentrations de 100 à 1 000 mg/mL, avec une zone inhibitrice de 4,6 à 21,4 mm (Béji-Srairi et al., 2020 ; Benhanifia et al., 2014 ; Nedji et LoucifAyad, 2014), et valeurs de MBC de 980 et 1220 mg/mL sur *S. aureus* ATCC 6538 et SARM respectivement (El-Guendouz et al., 2018). Il est intéressant de noter que l'EEP tunisien a montré une forte action antibactérienne activité sur les bactéries Gram-négatives (Béji-Srairi et al., 2020). Les fractions chloroformiques de la propolis rouge du Brésil (BRP) ont montré des activités antibactériennes contre *S. aureus* et *Streptococcus mutans*, avec Valeurs de CMI allant de 25 à 50 mg/mL (Alencar et al., 2007). Une autre étude a examiné le potentiel antimicrobien des fractions méthanol, acétate et hexane du BRP contre des souches de référence. Dont *S. aureus* (ATCC 13 150 et 25 923), *S. epidermidis* (ATCC 12228) et *Pseudomonas aeruginosa*, montrant une activité antibactérienne significative à des valeurs de

CMI allant de 128 à 512 mg/mL (Neves et al., 2016). De même, les extraits éthanoliques de propolis polonaise (EEPP) ont montré une activité antibactérienne contre *S. aureus* (ATCC 25,923 et ATCC 29213) avec des valeurs de CMI allant de 128 à 512 mg/mL et une faible activité bactéricide avec des valeurs MBC de 512 jusqu'à 4096 mg/mL. Cependant, *S. epidermidis* ATCC 12 228 a été plus sensible aux valeurs CMI et MBC comprises entre 32 et 512 mg/mL (Grecka et coll., 2019). Siriwong et coll. (2016) ont constaté que certains composés de propolis modulaient la résistance aux antibiotiques, la quercétine par exemple montrant des effets synergiques avec l'amoxicilline et une résistance réduite chez *S. epidermidis* aux antibiotiques b-lactamines (Siriwong et al., 2016).

Les infections causées par les biofilms posent des problèmes, car l'éradication des biofilms avec des antibiotiques conventionnels est de plus en plus fréquente. Plusieurs rapports ont montré que les antibiotiques sont souvent inefficaces pour éradiquer les biofilms (Daikh et coll., 2020). Utilisation d'extraits éthanoliques de propolis brune du Brésil a été étudié avec des biofilms matures de *S. aureus*, et les résultats comprenait une réduction de 93% de la viabilité des cellules présentes dans les biofilms à 125 lg/mL. Cependant, l'éradication totale de la biomasse des biofilms était insignifiante (de Oliveira Dembogurski et al., 2018). La propolis algérienne a montré une différence dans l'inhibition du biofilm chez *S. aureus* ATCC 29213, *S. aureus* ATCC 33862 et les souches de SARM basées sur le solvant d'extraction utilisé et l'origine des échantillons de propolis. Un extrait d'éther de pétrole de propolis algérienne éradiqué 40–80 % de biofilm vieux de 48 h à une concentration de 300 lg/ml (Daikh et coll., 2020). A une valeur CMI de 360 mg/ml, l'extrait de la propolis marocaine a considérablement réduit la virulence de *S. aureus* ATCC 6538. De plus, l'exposition continue aux traitements à la propolis n'a pas conduit au développement de résistances bactériennes (El-Guendouz et al., 2018). L'EEPP a montré une activité anti biofilm contre la souche de référence de *S. epidermidis* ATCC 35 984 avec la MBEC50 (concentration minimale d'éradication du biofilm qui provoque une réduction totale de 50 % du biofilm) équivalente à une valeur CMI de 128 µg/ml (Grecka et al., 2020). Une étude menée par Wojtyczka et ses collègues a révélé une inhibition modérée du biofilm de *S. epidermidis* avec 780 à 1 560 µg/mL d'EEP après 24 h d'incubation (Wojtyczka et al., 2013b). Cependant, les biofilms de *S. aureus* ont été complètement inactivés avec 2 µg/mL d'EEP après 40 h de traitement, ce qui indique que l'activité dépend de la durée du traitement (Ambi et al., 2017). Grecka et coll. a révélé la haute efficacité de l'EEP dans l'éradication des biofilms de MSSA incubés pendant 24 h à 37 °C, avec des valeurs égales de CMI et de MBEC50 (64 à 128 µg/mL). Il a été conclu que l'activité antibiofilm de la propolis constituait son aspect clinique

le plus bénéfique (Grecka et al., 2019). L'activité antibiofilm des extraits d'éthanol de propolis russe (RPEE) sur le biofilm mature a été rapportée par Bryan et al., à l'aide du test MTT. Leur étude a montré une viabilité diminuée de 50 % de *S. aureus* à une concentration élevée (5 % p/v) de RPEE. Cependant, à des concentrations de RPEE assez élevées (20 % p/v), les images de microscopie confocale et électronique à balayage ont indiqué une lyse cellulaire complète des biofilms bactériens après 18 h de traitement (Bryan et al., 2015). De manière générale, la propolis peut être un excellent candidat pour lutter contre les maladies nosocomiales et éradiquer le biofilm sur les équipements médicaux provoqué par *S. aureus* (El-Guendouz et al., 2018).

I.5.2. Activité antifongique de la propolis

Le nombre croissant d'infections fongiques constitue un problème gênant, en particulier pour les patients immunodéprimés (Gucwa et al., 2018). Le genre *Candida* fait référence à un champignon qui fait partie du microbiote de l'individu et est largement présent dans les zones des muqueuses telles que la cavité buccale et vaginale (Capoci et al., 2015). *Candida albicans* et d'autres espèces sont des agents pathogènes opportunistes qui ont été enregistrés comme la cause la plus fréquente de candidose (Gucwa et al., 2018) et de candidémie (Mutlu Sariguzel et al., 2016). De plus, de nombreuses infections nosocomiales sont associées à la capacité des micro-organismes à adhérer aux cellules humaines (Capoci et al., 2015) et à former des biofilms dans les produits orthodontiques implantés, les matériaux des cathéters et autres dispositifs médicaux (Gucwa et al., 2018). Ainsi, la formation de biofilm par *C. albicans* est l'un des nombreux facteurs de virulence responsables des maladies infectieuses et augmente le risque de maladie parodontale (Siqueira et al., 2015), de candidose vulvovaginale (Capoci et al., 2015) et de développement de divers mécanismes de résistance aux agents antifongiques (Bezerra et al., 2020).

Certaines études ont soutenu l'importance d'utiliser des produits naturels tels que la propolis pour traiter les infections fongiques causées par l'espèce *Candida*. Bien que l'activité antimicrobienne de la propolis ait été étudiée ces dernières années comme alternative aux stratégies thérapeutiques conventionnelles, l'activité antifongique de la propolis est encore sous-estimée et nécessite donc une évaluation plus approfondie pour déterminer son rôle thérapeutique.

I.5.3. Activité antivirale de la propolis

Les études ont montré que la propolis et/ou ses constituants étaient efficaces contre de nombreux virus : myxovirus, poliovirus, coronavirus, rotavirus, adénovirus. Ainsi, la propolis et certains de ses constituants (api génine, chrysine) possèdent un effet prophylactique contre le virus de la grippe, en atténuent les symptômes à travers une action anti neuraminidase. La propolis de peupliers et l'un de ses principaux composés, l'ester phényléthylique d'acide caféique (CAPE), ont un potentiel anti-VIH (comme agent antiintégrase du virus). Des crèmes à base de propolis se sont révélées efficaces pour réduire les durées des lésions, les douleurs et augmenter les intervalles entre deux épisodes d'herpès labial et génital (Cardinault et al., 2012).

I.5.4. Activité antiparasitaire de la propolis

L'action antiparasitaire de la propolis a été prouvée sur Trypanosomacruzi (Marcucci et al., 2001) et Giardia lamblia (parasitose intestinale) (Abdel-Fattah et Nada, 2007). Des extraits de propolis de Cuba ont montré une action intracellulaire contre Leishmania amazonensis et une action extracellulaire contre Trichomonas vaginalis (Monzote Fidalgo et al., 2011). La propolis a également une action sur certains vers comme les genres Ascaris, Taenia et Enterobius (Apimondia, 2001).

I.5.5. Activité antioxydante de la propolis

L'activité antioxydante d'un composé ou d'un extrait correspond à sa capacité à diminuer ou à empêcher les réactions d'oxydation. Les antioxydants naturels les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés poly-phénoliques en général (Popovici, 2010). La propolis est une substance constituée de nombreux composés antioxydants : vitamines E et C et des polyphénols. Les études ont montré que l'activité antioxydante de la propolis était positivement corrélée avec son contenu en polyphénols. De ce fait, la propolis de peupliers plus riche en polyphénols possède un potentiel antioxydant supérieur à celui de la propolis verte du Brésil par exemple. In vivo, la propolis réduit significativement la lipoperoxydation dans différents organes (foie, rein, poumon, cerveau) et module l'expression des enzymes antioxydantes (catalase, superoxydedismutase, glutathion peroxydase). Le CAPE est le composé présentant le meilleur pouvoir antioxydant (Cardinault et al., 2012)

I.5.6. Propriétés cicatrisantes de la propolis

Ce sont les flavonoïdes qui sont, en partie, responsables de leurs bienfaits réparateurs. En effet, grâce à leurs propriétés antioxydantes, ils vont tendre un piège aux radicaux libres, responsables d'un stress oxydatif, qui endommage les cellules. La propolis joue également un rôle important au niveau de la stimulation métabolique cellulaire, circulatoire et sur la synthèse des fibres de collagène pour un renouvellement plus rapide des tissus et une meilleure élasticité. (Cardinault et al., 2012). D'après Sumano-Lopez, et al. (1989), l'aloé Vera potentialiserait l'effet de la propolis ce qui accélérerait la réparation tissulaire.

I.5.7. Activité anti-inflammatoire de la propolis

Les effets de l'extrait éthanolique (EEP) de propolis sur l'inflammation chronique ont été évalués à l'aide de l'arthrite adjuvante de rat. Dans le modèle animal inflammatoire chronique, l'indice d'arthrite a été supprimé par les traitements EEP (50 mg / kg / jour et 100 mg / kg / jour, PO). En outre, la faiblesse physique, induite par l'état de maladie chronique, a été améliorée en fonction de la dose dans les groupes traités par EEP (lotfy, 2006). Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase) (Khayyal, 1993).

2.3.8 Activité immunomodulatrice : La propolis possède une action immunomodulatrice in vitro et in vivo sur l'ensemble des cellules immunitaires impliquées dans la réponse innée ou acquise (Orsatti et al.,2010, Park et al.,2004). Il a également été montré que la propolis exerçait une activité antiallergique. La prise de propolis réduit les éternuements et irritations dans le cas de rhinite allergique par inhibition de la libération d'histamine. La prise orale quotidienne de propolis pendant deux mois a permis une réduction du nombre et de la sévérité des crises nocturnes et une amélioration des fonctions ventilatoires chez des patients souffrants d'asthme. En parallèle, ces auteurs ont constaté une diminution des prostaglandines, des leucotriènes et des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation de cytokines anti-inflammatoires chez ces patients (Khayyal et al.,2003).

2.3.9 Activité antitumorale De très nombreuses études in vitro ont été entreprises sur l'activité antitumorale de la propolis ou de ses principaux constituants (Sforcin. 2007, Sawicka et al., 2012). Les résultats montrent un effet antiprolifératif vis-à-vis d'un très grand nombre de lignées tumorales (sang, peau, côlon, sein, prostate, poumon, foie, cerveau, rein) (Watanabe et al., 2011).

Conclusion

La propolis est un produit naturel efficace qui offre une grande variété de potentiels biologiques, notamment des activités antimicrobiennes, en plus d'autres applications pharmaceutiques. Malgré les nombreuses études portant sur cette substance très complexe, sa standardisation est actuellement difficile. Il est établi que le type de propolis varie en fonction des origines géographiques et des sources végétales, avec une grande hétérogénéité dans la composition chimique. Les extraits éthanoliques de propolis sont d'une grande importance, car ils présentent des activités antibactériennes et antifongiques plus élevées contre les souches multirésistantes. Les polyphénols, les terpènes et les composés aromatiques sont les principaux composés phytochimiques présentant des activités antimicrobiennes remarquables, et l'activité de ces produits chimiques peut être basée sur une action unique ou une interaction synergique entre plusieurs composants.

Références

Lee et al., 2019 R.A. Lee, J.C. Zurko, B.C. Camins, R.L. Griffin, J.M. Rodriguez, T.P. McCarty, J. Magadia, P.G. Pappas

Todd and Peters, 2019 O.A. Todd, B.M. Peters

Aslam et al., 2018 B. Aslam, W. Wang, M.I. Arshad, M. Khurshid, S. Muzammil, M.H. Rasool, M.A. Nisar, R.F. Alvi, M.A. Aslam, M.U. Qamar, M.K.F. Salamat, Z. Baloch

Fair and Tor, 2014 R.J. Fair, Y. Tor

Munita and Arias, 2016 J.M. Munita, C.A. Arias

Abreu et al., 2012 A.C. Abreu, A.J. McBain, M. Simões

Elnakady et al., 2017 Y.A. Elnakady, A.I. Rushdi, R. Franke, N. Abutaha, H. Ebaid, M. Baabbad, M.O.M. Omar, A.A. Al Ghamdi

Rojczyk et al., 2020 E. Rojczyk, A. Klama-Baryła, W. Łabuś, K. Wilemska-Kucharzewska, M. Kucharzewski

Ezzat et al., 2019 S.M. Ezzat, A.M. Khattaby, S. Abdelmageed, M.A. Abd Elaal

Kujumgiev et al., 1999 A. Kujumgiev, I. Tsvetkova, Y.u. Serkedjieva, V. Bankova, R. Christov, S. Popov

Silva et al., 2008 B.B. Silva, P.L. Rosalen, J.A. Cury, M. Ikegaki, V.C. Souza, A. Esteves, S.M. Alencar

Lopez et al., 2015 B.-G.-C. Lopez, C.C. de Lourenço, D.A. Alves, D. Machado, M. Lancellotti, A.C.H.F. Sawaya

Mello and Hubinger, 2012 B.C.B.S. Mello, M.D. Hubinger

Grecka and Szweda, 2021 K. Grecka, P. Szweda

Toreti et al., 2013 V.C. Toreti, H.H. Sato, G.M. Pastore, Y.K. Park

Bankova et al., 2014 V. Bankova, M. Popova, B. Trusheva

Boisard et al., 2020 S. Boisard, Y. Shahali, M.-C. Aumond, S. Derbré, P. Blanchard, M. Dadar, A.-M. Le Ray, P. Richomme

Béji-Srairi et al., 2020 R. Béji-Srairi, I. Younes, M. Snoussi, K. Yahyaoui, G. Borchard, R. Ksouri, V. Frachet, M.K. Wided

Bueno-Silva et al., 2017 B. Bueno-Silva, A. Marsola, M. Ikegaki, S.M. Alencar, P.L. Rosalen

Daikh et al., 2020 A. Daikh, N. Segueni, N.M. Dogan, S. Arslan, D. Mutlu, I. Kivrak, S. Akkal, S. Rhouati

El-Guendouz et al., 2018 S. El-Guendouz, S. Aazza, B. Lyoussi, V. Bankova, M. Popova, L. Neto, M.L. Faleiro, M. da G. Miguel

Grecka and Szweda, 2021 K. Grecka, P. Szweda

Gucwa et al., 2018 K. Gucwa, B. Kusznierevich, S. Milewski, P. Van Dijck, P. Szweda

Monzote et al., 2012 L. Monzote, O. Cuesta-Rubio, M. Campo Fernandez, I. Márquez Hernandez, J. Fraga, K. Pérez, M. Kerstens, L. Maes, P. Cos

Popova et al., 2013 M. Popova, R. Dimitrova, H.T. Al-Lawati, I. Tsvetkova, H. Najdenski, V. Bankova