

Republique Algerienne Democratique Et Populaire

Ministere de l'enseignement superieur

Et de la recherche scientifique

Universite ibn khaldoun de tiaret

Institut des sciences veterinaires



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire

THEME :

Les bienfaits des produits de la ruche

Présenté par :

- BELAID OMAR

- FELLAH ABDELALI

Encadré par :

Dr. MESLEM ABDELMALEK

Année universitaire : 2018 – 2019

Remerciements



En premier lieu, je remercie Dieu le tout Puissant pour me avoir accordé le courage, la force et la patience de mener à bien ce modeste travail.

Mes remerciements vont également à mon promoteur Dr. Meslem Abdelmalek, qui me a toujours accueilli à bras ouverts et à tout moment, de nous avoir assisté le long de la réalisation du travail, qu'il trouve ici ma sincères gratitude et ma profondes reconnaissances pour tous les efforts qui ont été déployés dans ce sujet, ainsi que de sa compréhension et sa patience

A white and blue marker is shown writing the word 'Merci!' in a cursive script. The marker is positioned at the end of the word, pointing towards the top right. The word 'Merci!' is written in a dark blue color and is slanted upwards from left to right.

Merci!

Sommaire

Remerciement	
Liste des figures	
Introduction	1

Chapitre I : le miel

I. le miel	3
I.1-definition	3
I.2-La Pollinisation	3
I.3- Nectar	4
I.3.1-Définition	4
I.3.2-Composition	5
I.3.3-Transformation du nectar en miel	6
I.4-Le miellat	7
I.5-Les différentes variétés de miels	7
I.5.1-Les miels polyfloraux	7
I.5.2-Les miels monofloraux	7
I.6-Récolte du miel	8
I.7- Composition du miel	9
I.8- Propriétés thérapeutiques et biologique du miel	15
I.8.1-Rôle nutritionnel	16
I.8.2-L'activité antibactérienne	16
I.8.3-Action antioxydante	20
I.8.4-Action anti-inflammatoire	21
I.8.5-Action immunostimulatrice	22
I.8.6-Action anticancéreuse	22
I.8.7-Action antivirale	22
I.8.8-Action antifongique	22
I.8.9-Action anti-parasitaire	22
I.8.10-Action anti-génotoxique	22
I.8.11-Action cicatrisante	22
I.8.12-Rôle thérapeutique sur le Diabète	22
I.8.13-Role du miel sur les Affections oculaires	25

I.8.14-Actions neurologiques	25
I.8.15-Effets anti-tumoral et anti-mutagénique	27
I.8.16-Le miel en usage vétérinaire	28
I.8.17-Propriétés digestives	31
I.8.18-Rôle du miel sur la toux sèche	31
I.9-Posologie et précautions d'emploi	31

Chapitre II : La propolis

II. La propolis	34
II.1-Définition	34
II.2-Récolte de la propolis	35
II.3-Composition de la propolis	36
II.4-Propriétés thérapeutiques et biologique de la propolis	39
II.4.1-Action antioxydante	40
II.4.2-Action anti-inflammatoire	40
II.4.3-Action immunomodulatrice	41
II.4.4-Action anticancéreuse	41
II.4.5-Action antibactérienne	43
II.4.6-Action antivirale	43
II.4.7-Action antifongique et antimycosique	44
II.4.8-Action antiparasitaire	44
II.4.9-Action antiallergique	45
II.4.10-Action détoxifiante	45
II.4.11-Effet radioprotecteur	46
II.4.12-Action analgésique-anesthésiante.....	46
II.4.13-Action cicatrisante et régénératrice	46
II.4.14-Récapitulatif	47
II.5-Posologie et précautions d'emploi	48

Chapitre III : La gelée royale

III La gelée royale	52
III.1-Définition	52

III. 2-Récolte de la gelée royale.....	53
III.3-Composition de la gelée royale	54
III. 4-Propriétés thérapeutiques et biologique	57
III. 4.1-Action revitalisante sur le métabolisme	57
III. 4.2-Action antioxydante	57
III.4.3-Action immunostimulante	58
III.4.4-Action anticancéreuse	59
III.4.5-Action antibactérienne	59
III.4.6-Action antivirale.....	60
III.4.7-Action antifongique.....	60
III.4.8-Action anti-génotoxique.....	60
III.4.9-Action cicatrisante	61
III.4.10-Propriétés oestrogéniques	61
III.4.11-Rôle dans la dermatite atopique	62

Chapitre IV : le Venin

IV. Le venin.....	66
IV.1-Mode d'action du venin d'abeille	66
IV.2-Récolte	66
IV.3-Composition du venin d'abeille	67
IV.4-Propriétés thérapeutiques et biologique	68
IV.4.1-Action antioxydante	68
IV.4.2-Action cortisone like	69
IV.4.3-Action anti-inflammatoire.....	69
IV.4.4-Action immunostimulatrice	70
IV.4.5-Action anticancéreuse	70
IV.4.6-Action antibactérienne et antifongique	71
IV.4.7-Action antivirale	71
IV.4.8-Action antiallergique	71
IV.4.9-Effet radio protecteur	71
IV.4.10-Action analgésique et antipyrétique	72
IV.4.11-Action cicatrisante et régénérative	72
Conclusion.....	74
Référence bibliographique	76

Liste des figures :

Figure n° 01 : Processus de pollinisation	3
Figure n° 02 : La trophallaxie.....	5
Figure n° 03 : Formation du Peroxyde d'hydrogène	18
Figure n° 04 : Corbeilles de l'abeille ouvrière remplies de propolis.....	34
Figure n° 05 : Larve entourée de gelée royale.....	52
Figure n° 06 : Producteur de gelée royale retirant l'excédent de cire	53

Liste des tableaux :

Tableau n° 01 : Teneurs moyennes en minéraux du miel	12
Tableau n° 02 : Acides aromatiques de la propolis	38
Tableau n° 03 : Esters d'acides aromatiques de la propolis	38
Tableau n° 04: Récapitulatif des propriétés thérapeutiques de la propolis	47
Tableau n° 05: Posologie de la propolis selon les différentes présentations.....	49
Tableau n° 06 : Teneurs moyennes en vitamines de la gelée royale	56



Introduction

Introduction

« Si les abeilles devaient disparaître, l'humanité n'aurait plus que quatre années à vivre » Einstein met en valeur le rôle extrêmement important de l'abeille dans l'équilibre de la nature.

Ainsi, les produits issus du travail de ce petit insecte sont utilisés depuis des millénaires et leurs emplois sont retrouvés dans de très nombreuses civilisations et autres croyances. Formidablement bien organisées en société, elles représentent un sujet d'études forcément intéressant tout en apportant plaisir, santé, bonheur, revenus à tout un monde.

En effet, profitant de l'essor plus en plus important des médecines naturelles ou dites douces, les produits de la ruche s'inscrivent dans cette tendance, le plus souvent en complément des traitements conventionnels. Miel, gelée royale, propolis, pollen ou encore la cire et le venin d'abeilles trouvent ainsi des applications dans des domaines thérapeutiques très variés afin de contenter les exigences d'un public désireux de retrouver des moyens simples, naturels et sains de se soigner.

L'apithérapie ou l'usage médical de ces produits de la ruche fait l'objet de plusieurs études scientifiques mais qui restent toutefois encore trop peu nombreuses ou incomplètes. Également, c'est une forme de médecine qui évolue d'une année à l'autre en fonction des plantes butinées et de l'abeille elle-même, contrairement à certaines molécules synthétiques comme les antibiotiques par exemple qui font l'objet de phénomènes de résistance observés chez certains germes pathogènes.

Dans cette thèse, ces produits issus de la ruche, seront détaillés : leurs compositions, leurs modes de récolte, et leurs propriétés thérapeutiques et biologiques particulières à chaque produit.



Chapitre I

Le Miel

I. Le Miel

I.1-definition :

Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment, en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche. A l'exception du miel filtré, aucun pollen ni aucun autre constituant propre au miel ne doit être retiré, sauf si cela est inévitable lors de l'élimination de matières organiques et inorganiques étrangères».

Les différentes étapes qui aboutissent à la récolte du miel par les abeilles seront détaillées, de la pollinisation à la transformation du nectar en miel, puis la récolte du miel par l'apiculteur.

I.2-La Pollinisation :

La connaissance de la structure d'une fleur est nécessaire afin de mieux comprendre le fonctionnement de la pollinisation (figure n° 1).

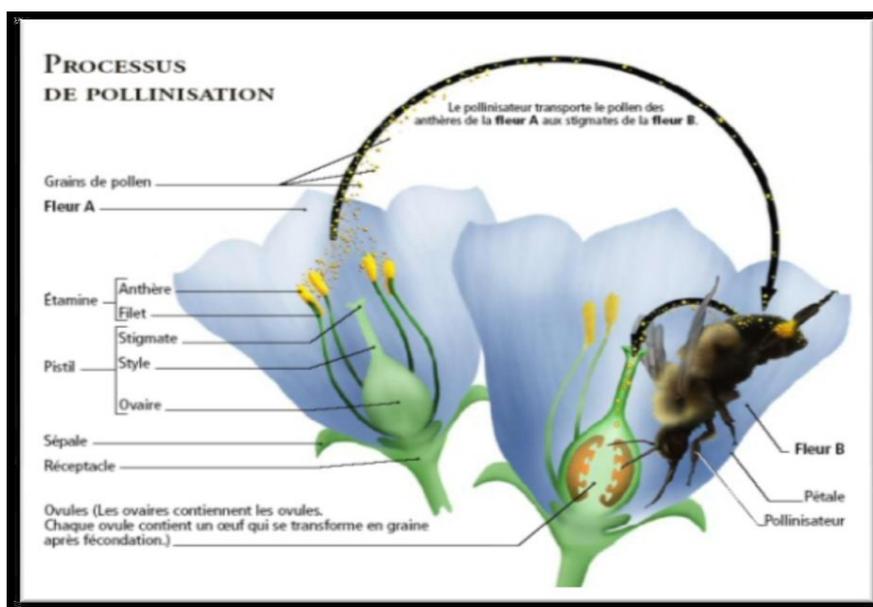


Figure n° 01 : Processus de pollinisation

Les organes reproducteurs mâles des fleurs sont appelés les étamines. Ces derniers produisent des grains de pollen qui correspondent aux cellules reproductrices mâles. Le pistil est quant à lui l'organe reproducteur femelle de la fleur. Il est composé d'ovaires qui renferment des ovules, cellules reproductrices femelles. De plus, le pistil est surmonté d'une partie appelée stigmate dans laquelle le pollen se dépose.

La pollinisation consiste à transporter des grains de pollen sur le stigmate d'une même fleur ou d'une autre fleur, afin que les plantes puissent s'accoupler (Vaissière B;2002).

Les grains de pollen ne pouvant pas se déplacer seuls, cela nécessite l'intervention d'agents extérieurs. Dans la majorité des cas la pollinisation se fait par l'intermédiaire des insectes dont l'abeille la plupart du temps. Lorsque l'abeille butine la fleur, c'est-à-dire se nourrit du nectar de celle-ci, du pollen s'accroche sur son pelage velu. Quand elle butinera d'autres fleurs le pollen se disséminera sur d'autres fleurs (Andreanie E ;2011).

L'abeille comme il sera détaillé dans un chapitre suivant récupère également du pollen de manière volontaire afin d'alimenter la colonie.

Afin que ce processus de pollinisation ait lieu il faut que l'abeille butine la fleur et pour que l'abeille butine la fleur il faut une bonne raison : le nectar en récompense.

I.3- Nectar :

I.3.1-Définition :

Le nectar est sécrété par une glande située au niveau interne ou externe de la fleur. Cette glande se dénomme le nectaire (Chauvin R ;1968).

Lorsqu'il est libéré il se transforme en nectar. L'abeille pompe ce nectar et le stocke dans son jabot. Celui-ci peut contenir jusqu'à 75 mg de nectar ou miellat (Winston M ;1993).

Dès lors que le jabot est rempli, l'ouvrière rentre à la ruche afin de le vider. Pour cela les ouvrières se passent de bouche en bouche le nectar récolté : c'est la **trophallaxie**. (figure n° 02).



Figure n° 02 : La trophallaxie

Lors de cette trophallaxie le nectar subit des transformations suite aux mélanges des différentes sécrétions glandulaires (Avisse I ;2014).

Le nectar devient du miel à la fin de la succession de trophallaxie grâce à la présence d'enzymes notamment. En effet les ouvrières secrètent certaines enzymes indispensables dans la transformation du nectar en miel.

I.3.2-Composition de Nectar :

Le nectar est une solution aqueuse concentrée en sucres. La concentration de ces derniers varie selon l'espèce végétale et peuvent être présents de 40 à 90%. Les principaux sucres présents dans le nectar sont le saccharose, le glucose et le fructose. Il est également retrouvé dans le nectar des lipides, des acides aminés, des vitamines (acide ascorbique), des substances aromatiques, des composés inorganiques tels que des ions et des sels minéraux. Enfin le nectar renferme de nombreuses enzymes apportées par la salive des abeilles, dont les plus importantes sont (Ballot-Flurin C ;2009) :

- **l'invertase ou saccharase** : elle permet l'hydrolyse du saccharose en glucose et fructose. De plus lors de cette réaction, il y a également une libération d'eau ;
- **l'amylase** également appelée **diastase** : elle entraîne l'hydrolyse de l'amidon en dextrine puis en maltose ;
- **la gluco-oxydase (GOX)** : elle permet la transformation du glucose en acide gluconique. Cette réaction d'oxydation qui a lieu en présence d'eau entraîne la libération de peroxyde d'hydrogène ;

I.3.3-Transformation du nectar en miel :

Comme déjà précisé, une fois que le jabot de l'abeille est rempli de nectar, elle retourne à la ruche. Ce nectar subit plusieurs trophallaxies. Les modifications physico-chimiques débutées dans le jabot de l'abeille dès le butinage se poursuivent lors de la trophallaxie.

Une fois cette étape terminée le nectar est déposé sur les alvéoles par les abeilles. La proportion en eau contenue dans le nectar au début du butinage est de l'ordre de 80%. Cette proportion en eau diminue grâce à l'intervention d'enzymes dans le jabot de l'abeille mais également lors des trophallaxies. Cependant cette diminution n'étant pas assez importante, les abeilles dites « ventileuses » battent des ailes devant le nectar déposé au niveau des cellules alvéolaires. Cette étape dure entre 2 et 5 jours.

Lorsque la proportion en eau est inférieure à 20% les abeilles recouvrent le miel d'un opercule de cire : **le miel est operculé** (Clément H ;2002).

Cette cire provient des glandes cirières présentes au niveau de l'abdomen des abeilles ouvrières âgées de 12 à 18 jours. Ces glandes sont composées de 4 paires de plaques qui libèrent la cire sous forme d'écailles. Cet opercule de cire qui recouvre le miel est imperméable. Il permet la conservation et le stockage du miel afin de maintenir des réserves nécessaires durant l'hiver.

Il faut tout de même noter qu'un nectar qui est pauvre en eau sera déposé rapidement par les ouvrières dans les alvéoles et subira donc moins de trophallaxie et par conséquent sera moins riche en enzymes. A l'inverse il sera plus riche en saccharose car il aura subi moins d'activité diastasique (Chauvin R ;1968).

I.4-Le miellat :

Au lieu de récolter le nectar des fleurs ou des plantes, certaines abeilles récoltent le miellat. Celui-ci est la résultante des déjections de pucerons sur les arbres résineux. En effet les pucerons présents sur ces résineux se nourrissent de leur sève. Une fois digérée la sève est excrétée : c'est le miellat (Andreani E ;2011).

En cas de récolte peu fructueuse de nectar, le miellat est récolté par les butineuses. Il est de saveur sucrée et de consistance gluante. Il subira les mêmes transformations et le même mode de conservation que le nectar. Il est retrouvé sous la dénomination de « miel de sapin » ou « miel de pin » par exemple dans le commerce.

I.5-Les différentes variétés de miels :

I.5.1-Les miels polyfloraux :

Les miels polyfloraux sont la résultante de **plusieurs espèces de plantes butinées** par les abeilles. Cette variété de miel est la plus représentée en France. Ces miels sont trouvés par exemple sous le nom de « miel de montagne » ou « miel de garrigue ». Ils sont également nommés par les apiculteurs avec le nom de la région d'où ils proviennent (par exemple « miel de Picardie ») (Clément H ;2011).

I.5.2-Les miels monofloraux :

Les miels monofloraux sont représentés par **une espèce de plante dominante visitée** par les abeilles. Pour les identifier il est nécessaire d'avoir recours à l'étude des pollens également appelée la palynologie. Cette identification met en avant l'espèce prédominante dans le miel concerné. Ces miels monofloraux

sont identifiables par leur dénomination qui indique l'espèce majoritaire, par exemple « miel de colza » ou « miel de bruyère ».

I.6-Récolte du miel :

La récolte du miel est possible lorsque les cadres contenus dans la ruche sont remplis. Une fois les cadres remplis et ôtés des hausses, l'apiculteur rejoint la miellerie afin de récupérer du miel. Pour cela, il procède à plusieurs étapes : la désoperculation, l'extraction, la filtration, la décantation, la conservation, l'étiquetage (Avisse I ;2014).

- La désoperculation :

A l'aide d'un couteau à désoperculer, l'apiculteur retire l'opercule de cire qui avait été déposée par les abeilles devant les alvéoles afin d'assurer la bonne conservation du miel.

- L'extraction :

Une fois les cadres désoperculés, ils sont placés dans un extracteur pour évacuer le miel par centrifugation. Le miel est projeté sur les parois de l'extracteur pour couler au fond de ce dernier.

- La filtration :

Un filtre est placé à la sortie de l'extracteur, puis le miel est recueilli dans un récipient : le maturateur. Il assure la décantation du miel et ainsi permettra l'élimination des impuretés telles que le pollen ou la cire.

- La décantation :

Le miel est laissé en place pendant environ 3 jours à 20°C afin que l'air et les impuretés qui restent remontent à la surface. Une fois cette opération terminée il se forme une fine pellicule blanche prénommée « écume » à la surface qui contient des bulles d'air et des particules de cire.

- La conservation :

Après avoir ôté cette écume, le miel est stocké dans des pots hermétiques conservés à une température qui oscille entre 15 et 20°C.

- L'étiquetage :

Les étiquettes doivent contenir des mentions obligatoires imposées par la législation. Ces mentions sont :

- mention « miel » ;
- poids net ;
- nom et adresse de l'apiculteur ou du conditionneur ;
- date et numéro de lot du conditionnement ;
- date limite d'utilisation optimale : en général deux ans après la mise en pot ;
- indication du pays d'origine.

Il est possible de compléter ces mentions obligatoires par :

- origine florale ou végétale ;
- le terroir ou la région d'origine : par exemple : « miel des Pyrénées ».

Par ailleurs il est interdit d'indiquer sur les étiquettes « miel naturel », « miel de terroir », « 100% miel », « miel de pays », « pur miel ».

I.7- Composition du miel :

A l'heure actuelle, tous les constituants n'ont pas encore été identifiés. On y retrouve en majorité des sucres simples (ou oses) et de l'eau . La teneur en eau change en fonction des fleurs butinées, de la saison, du nombre d'ouvrières et de la méthode d'extraction. Elle peut varier de 14 à 25% avec un optimum de 17% qui assure une extraction plus aisée, un meilleur conditionnement en évitant une fermentation précoce et néfaste pour le produit. Le miel, par sa composition peut nous indiquer son origine géobotanique. En effet, la présence de grains de pollen, non néfaste à la qualité des miels, est la signature que la récolte de nectar s'est faite

sur telle ou telle fleur. La forme des grains de pollen est spécifique chez les Angiospermes.

De plus, des abeilles nourries exclusivement avec du sirop de sucre n'iront pas butiner et ne rapporteront donc pas de pollen.

Le miel ainsi produit n'en contiendra pas ou que très peu. La présence de pollen est donc un gage de qualité pour le miel mais son absence peut également signifier un miel ultra filtré (Bruneau E ;2009)

* **Glucides :**

Une quinzaine de sucres ont été identifiés. Ils représentent de 95 à 99 % de la matière sèche mais ne sont pas tous présents dans tous les miels :

- Fructose, glucose
- Maltose, saccharose
- Iso-maltose, maltotriose, turanose, nigérose, kojibiose, leucrose, mélézitose, erlose, kestose raffinose, dextrantriose...

Le fructose et le glucose proviennent de l'hydrolyse du saccharose. Cette hydrolyse se fait soit par le biais de l'acidité du miel, soit par une enzyme, l'invertase, produite par l'abeille. Les sucres proviennent du nectar ou du miellat (Domerego *et al* ; 2009).

* **Protides :**

Les protides, représentés par les acides aminés et les protéines ne sont présents qu'en très petite quantité (environ 0,3%). Ce sont le nectar des plantes, les sécrétions de l'abeille et la présence de grains de pollen qui apportent peptones, albumines, globulines et nucléoprotéines (Domerego *et al* ;2009). Plus de 19 acides aminés sont présents.

La proline et l'hydroxy proline, sécrétée par les glandes salivaires de l'abeille, est présente dans tous les miels. De même, on retrouve quasiment systématiquement l'alanine, l'acide glutamique, la glycine et la leucine.

Au contraire, le tryptophane n'est presque jamais présent ou seulement en infime proportion (Oryan et Zaker ;1998). Le miel contient également une protéine d'intérêt, la bee-defensin 1 (Kwakman *et al* ; 2010).

*** Lipides :**

Les stérols forment la très grande majorité des lipides présents dans les miels. On les retrouve sous forme de cholestérol libre et sous forme d'esters de cholestérol. Ces derniers pouvant après consommation, devenir précurseurs d'hormones stéroïdiennes.

Les autres lipides présents sont les triglycérides et les acides gras libres. Mis à part le miel de tournesol, les miels ne contiennent que très peu de lipides (Apimonida ;2001). Les lipides proviennent également des microparticules de cire qui composent le miel (Domerego *et al* ;2009).

*** Minéraux :**

Parmi les 0,26% de minéraux qui composent en moyenne les miels, le potassium en représente environ la moitié (Bruneau ;2009) (tableau 01). Plus de 30 oligoéléments ont été décelés. La teneur en minéraux des miels est fortement corrélée à l'origine géobotanique du nectar (Stocker *et al* ;2005). En règle générale, les miels de miellat contiennent deux fois plus de minéraux que les miels de nectar (Bruneau ;2009). Plus un miel est foncé, plus il est riche en minéraux (Huchet *et al* ;1996). La teneur et la nature des minéraux dépendent du type de sol (Domerego *et al* ;2009).

Tableau n° 01: Teneurs moyennes en minéraux du miel

<i>élément (symbole)</i>	<i>teneur moyenne (µg/g)</i>	<i>élément (symbole)</i>	<i>teneur moyenne (µg/g)</i>
<i>Potassium (K)</i>	100-2000	Silicium(Si)	0.5-9
<i>Phosphore (P)</i>	25-145	Bore(B)	0.55-3.1
<i>Calcium (Ca)</i>	12-90	Fer(Fe)	0.2-1.2
<i>Soufre (S)</i>	07-67	Zinc(Zn)	0.05-0.82
<i>Magnésium (Mg)</i>	04-55	Cuivre(Cu)	0.08-0.72
<i>Manganèse (Mn)</i>	0.2-10	Baryum(Ba)	0.04-0.4

D'après Apimondia 2001

*** Enzymes :**

Les enzymes proviennent soit de la salive de l'abeille, soit du nectar (Domerego *et al* ;2009). On retrouve en très grande proportion :

- ✓ Apportées par la salive :
 - Invertase : catalyse l'hydrolyse du saccharose en fructose et glucose
 - Amylase : catalyse l'hydrolyse de l'amidon en molécules de glucose
 - Glucose-oxydase : catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique, ce qui produit du peroxyde d'hydrogène
- ✓ Apportées par le nectar :
 - Catalase : catalyse la dégradation du peroxyde d'hydrogène
 - Phosphatases acides

Ces enzymes sont dénaturées par chauffage (Apimondia ;2001).

***Vitamines :**

Les vitamines sont majoritairement apportées via les grains de pollen. Les vitamines liposolubles A, D, E et K sont présentes de façon virtuelle. Elles ne sont quasiment pas détectées par nos méthodes de dosage actuelles. Les vitamines hydrosolubles sont composées essentiellement par les vitamines du groupe B : B1, B2, B3, B5, B6, B8 et B9. La vitamine C peut également être retrouvée de façon occasionnelle, notamment dans le miel de menthe (Domerego *et al* ;2009).

***Pigments :**

Les pigments participent dans une moindre mesure à la coloration des miels, on trouve (El-Hady et Hegazi ;2001b) :

- Caroténoïdes
- Flavonoïdes (0,006%)

***Emissions odorantes :**

Plus de 50 substances aromatiques ont été décelées. Elles sont également en correspondance avec les plantes butinées. L'analyse de ces émissions odorantes reste compliquée car les arômes sont instables dans le temps. On y retrouve principalement des alcools, cétones, acides, aldéhydes et quinones. (Apimondia ;2001)

***Acides :**

Le miel a un pH d'environ 3,9 dû aux acides qu'il contient (0,57% de la matière sèche) (*in* Tomczak ; 2010) :

- Acide gluconique (0,43% de la matière sèche)
- Acides citrique, lactique, succinique, formique, oxalique
- Acides combinés sous forme de lactones

La transformation du glucose en acide gluconique (par la glucose oxydase) serait imputable à l'action de *Gluconobacter* pendant la maturation du miel. Ils proviennent du nectar ou miellat, ou des sécrétions de l'abeille (Domerego *et al* ;2009).

***Polluants :**

Les polluants sont de très bons indicateurs du niveau de pollution de l'environnement de la ruche. On peut retrouver dans les miels des résidus de médicaments comme des antibiotiques issus des traitements curatifs ou préventifs des ruches. Certains métaux lourds peuvent également polluer le miel, c'est par exemple le cas du plomb et du cadmium (Apimondia ;2001)

***Autres**

-Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée ou H₂O₂, environ 1 mmol/L (*in* Tomczak ;2010) :

Produit de l'oxydation du glucose par la glucose-oxydase

-Composés « non peroxydes » :

- Méthylglyoxal dans les miels particuliers (Adams *et al* ;2009)

- Composés phénoliques en quantité plus élevée

- La protéine bee-defensin 1 (Kwakman *et al* ;2010)

- Autres composés méconnus, issus du végétal ou du métabolisme de l'abeille (Kwakman *et al* ;2011)

=> Ces facteurs antimicrobiens sont appelés « inhibines » (Apimondia ;2001)

* Hydroxyméthylfurfural : indicateur de la qualité du miel. Ce dérivé du fructose trahit, si sa teneur est élevée, un stockage prolongé, une dénaturation par chauffage ou un ajout de sucre inverti. Plus sa teneur est faible, meilleur le miel est.

* Facteur glykutile : produit par les glandes salivaires : participe à l'utilisation du glucose dans l'organisme (Apimondia ;2001).

* Débris bactériens comme le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif et peut contenir des spores de *Bacillus* sp. et de *Clostridium botulinum*. Ces spores contaminent le miel pendant et après l'extraction par l'apiculteur dans 5% des miels environ, et en petite quantité (in Tomczak ;2010).

*Grains de pollen, algues unicellulaires, levures, ferments lactiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) issus du nectar ou du tube digestif de l'abeille (Bruneau ;2009).

* Polyphénols divers.

I.8- Propriétés thérapeutiques et biologique du miel :

I.8.1-Rôle nutritionnel :

Comme il a été vu précédemment le miel est composé en moyenne de 80 % de sucre, le glucose et le fructose étant les plus représentés. Il constitue donc un très bon complément alimentaire pour les personnes âgées, les malades ainsi que pour les sportifs.

Premièrement de part son fort pouvoir calorique qui est de 300 kcal pour 100g, le miel représente un apport intéressant chez les sujets dénutris (Fournier R;2009). Etant rapidement assimilé par l'organisme (il n'a pas besoin de subir une hydrolyse comme le saccharose) le miel constitue donc une source d'énergie rapidement utilisable notamment en cas d'efforts physiques.

La principale caractéristique nutritionnelle des sucres est l'index glycémique (IG). Il s'agit d'un indicateur qui mesure la capacité d'un aliment à augmenter la glycémie (taux de sucre dans le sang). Si cet IG est élevé il entraîne une augmentation rapide de la glycémie avec une libération importante d'insuline. La valeur de référence de l'IG est le glucose avec un IG à 100.

A partir de cette référence l'IG des aliments est classé en 3 classes : élevé (IG supérieur à 50), moyen (IG compris entre 35 et 50) et faible (IG inférieur à 35). Les sucres à IG élevé favorisent le stockage des graisses ainsi que la prise de poids. Ceci a des conséquences à long terme avec l'apparition de pathologies chroniques telles

que les pathologies cardiovasculaires ou le diabète de type 2. De plus les IG élevés ont pour caractéristique de ne pas favoriser la satiété.

Le miel, bien que riche en sucre, possède un IG modéré grâce à sa teneur élevée en fructose.

Les sucres à IG faible ou modéré (donc comme le miel) ont un intérêt nutritionnel dans la prévention des pathologies cardiovasculaires et du diabète de type 2 (Ballot-Flurin C ;2009). Ils favorisent également le bon contrôle glycémique des sujets diabétiques et donc la prévention des complications du diabète liées à des hyperglycémies chroniques. Les miels ayant les plusfaible IG sont le miel de tilleul, d'acacia, de bruyère et de châtaignier

I.8.2-L'activité antibactérienne :

Le miel possède des propriétés antibactériennes connues dans de nombreuses civilisations depuis des millénaires.

La médecine occidentale, encore appelée médecine moderne n'a établi un lien entre les pathologies infectieuses et les micro-organismes qu'à partir du XIXème siècle. Ce n'est que plus tardivement qu'à été étudiée la composition du miel et son rôle anti bactérien, notamment dans une problématique de recherche de solutions alternatives aux antibiotiques en perte de vitesse face à l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes à ces derniers. C'est pour cette raison que les propriétés antibactériennes du miel ne sont pas toutes connues et restent encore à ce jour énigmatique. Cependant, quelques mécanismes ont été identifiés : l'osmolarité, le pH acide, le système peroxyde d'hydrogène, la présence du système non-peroxyde (Bogdanov S, Blumer P ;2001).

I.8.2.a-L'osmolarité élevée et viscosité :

De par sa forte concentration en sucres et la faible teneur en eau, le **miel possède une osmolarité très élevée** (Kwakman PH, Zaat SA ;2012). Pour rappel l'osmolarité est définie par le nombre de moles de particules en solution dans 1 litre de solution. Le miel étant saturé en monosaccharides, il constitue **une solution**

hypertonique qui draine l'humidité au niveau de la plaie ce qui facilite l'arrivée et l'action des macrophages et des polynucléaires au sein des tissus nécrotiques. Ce drainage diminue l'oedème local, réduit les risques de macération et déshydrate les bactéries ce qui aboutit à une lyse de leur membrane (Kwakman PH, te Velde AA, de Boer L, et al ;2010). L'ensemble de ces phénomènes limite le développement des micro-organismes. Par ailleurs, la viscosité du miel constitue une barrière protectrice en regard des plaies, entravant la formation de biofilms qui constituent un agrégat complexe de nombreuses bactéries à l'origine d'infections croisées mais aussi d'infections résistantes aux traitements antibiotiques (Revue Actualités pharmaceutiques ;2013).

I.8.2.b-pH acide :

Le pH du miel varie entre 3,5 et 6. Ce pH est expliqué entre autre par la présence d'acide gluconique. Ce pH acide est défavorable au développement de nombreuses bactéries ce qui confère un rôle antibactérien au miel (Kwakman PH, Zaat SA ;2012). Le pH de l'organisme est neutre et étroitement régulé. Toute modification de pH, notamment dans le sens d'une acidification est considérée par l'organisme comme une agression ce qui stimule l'activité des macrophages qui constituent le premier rempart cellulaire dans l'immunité humaine. Le caractère acide du miel stimule donc la réponse immunitaire. Lorsque le pH du miel est neutralisé il y a une augmentation de concentrations minimales inhibitrices du miel (Kwakman PH, te Velde AA, de Boer L, et al ;2010)

I.8.2.c-Peroxyde d'hydrogène :

Le peroxyde d'hydrogène, plus connu sous le nom d' « eau oxygénée », provient de la dégradation enzymatique du glucose par la GOX en présence d'eau (figure n° 03) (Kwakman PH, Zaat SA ;2012).

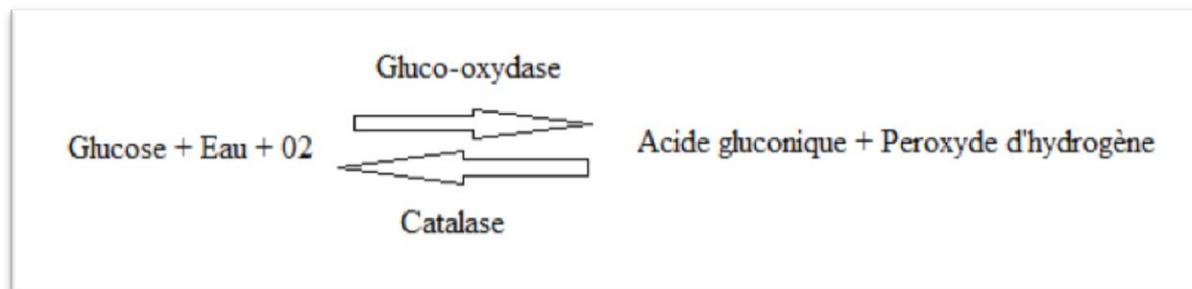


Figure n° 03 : Formation du Peroxyde d'hydrogène

Cette GOX est secrétée par les glandes hypopharyngiennes des abeilles. La réaction nécessite de l'eau provenant des exsudats de la plaie, tandis que la GOX provient du miel (Bang LM, Buntting C, Molan PC ;2003). Il s'en suit une **oxydation du glucose qui libère du peroxyde d'hydrogène et de l'acide gluconique**. Ce dernier acidifie le pH local qui inhibe la croissance bactérienne. La libération de peroxyde d'hydrogène est lente mais régulière ce qui exerce une action antiseptique prolongée sans dégradation tissulaire locale du fait des faibles concentrations (White JW, Subers MH ;1963).

L'action antiseptique du peroxyde d'hydrogène est basée sur la libération d'oxygène et de radicaux hydroxyles qui ont une forte action cytotoxique en entraînant la dégradation de systèmes enzymatiques tels que les ribosomes empêchant donc la synthèse protéique et la répllication de l'ADN bactérien (Revue Actualités pharmaceutiques. ;2013). Il désorganise également la bicouche lipidique de la bactérie la rendant donc vulnérable.

I.8.2.d-Facteurs dits « non peroxydes » :

Des miels traités par catalase (enzyme qui dégrade le peroxyde d'hydrogène) présentent toujours une activité antibactérienne (Adcock D ;1962). Cela laisse à penser que le peroxyde d'hydrogène ne constitue qu'en partie à l'action antibactérienne du miel et suggère l'existence de facteurs antibactériens non peroxydes contribuant à son activité antibactérienne. En effet, le miel contient d'autres composés qui assurent une action antibactérienne, et qui sont appelés les facteurs dits « non peroxydes ». Dans la littérature, les études sont partagées en ce

qui concerne l'origine de ces facteurs non peroxydes. L'origine végétale ou l'hypothèse de composés ajoutés par les abeilles lors de l'élaboration du miel restent débattus. Les variations d'activité antibactérienne selon l'origine florale du miel suggèrent une provenance phytochimique des facteurs non peroxydes (Mphande AN, Killowe C, Phalira S, Jones HW, Harrison WJ ;2007).

Afin de s'assurer d'une origine végétale des facteurs non peroxydes, l'action antibactérienne du miel produit par deux colonies (une nourrie artificiellement avec du sirop de sucre et l'autre nourrie naturellement) a été évaluée (Mphande AN, Killowe C, Phalira S, Jones HW, Harrison WJ ;2007). Les facteurs non peroxydes du miel de sucre présentaient une action antibactérienne légèrement moindre que celle du miel naturel. Ce travail constitue une preuve forte que les abeilles contribuent considérablement aux propriétés antibactériennes du miel (Bogdanov S, Blumer P ;2001).

I.8.2.e-Méthylglyoxal :

Le MGO est un agent antibactérien retrouvé principalement dans le **miel de Manuka** (Adams CJ, Manley-Harris M, Molan PC ;2009). Le Manuka est une plante issue de l'arbre *Leptospermum scoparium* arbuste très présent en Nouvelle Zélande ainsi qu'en Australie.

Le MGO assure au sein du miel des propriétés antibactériennes dites « non peroxyde » (Mavric E, Wittman S, Barth G, Henle T ;2008). De plus la neutralisation du MGO lève l'inhibition de bactéries pathogènes telles que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, *Pseudomonas aeruginosa* ou encore *Escherichia Coli* (Molan PC, Rhodes T ;2015).

Afin d'évaluer l'action antibactérienne du MGO, un indice a été mis en place dans les pays anglo-saxons : l'UMF (Unique Manuka Factor). Cet indice établit une relation entre l'activité antibactérienne d'un miel en comparaison à celle d'une solution de phénol sur le *Staphylococcus aureus* (un UMF supérieur à 15, qui permet de considérer un miel comme fortement bactéricide, correspond à une

activité antibactérienne sur le *Staphylococcus aureus* équivalente à une solution de phénol dosée à 15%) (Molan PC, Russell KM ;1988).

I.8.2.f-La défensine-1 :

Il s'agit d'un petit peptide cationique, élaboré par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des abeilles, et retrouvé aussi bien dans le miel, la gelée royale (également appelée royalisine) ou encore dans l'hémolymphe des abeilles. Chez l'abeille, ce peptide intervient tout comme chez l'Homme dans la réponse immunitaire innée. Ce peptide possède un large spectre d'activité antimicrobienne et module la réponse immunitaire face aux bactéries, champignons et virus (Bogdanov S, Blumer P ;2001).

Après avoir neutralisé l'ensemble des facteurs bactéricides identifiés dans le miel, la persistance d'une forte activité antimicrobienne a permis d'identifier le rôle de la défensine-1 (Kwakman PH, te Velde AA, de Boer L, et al ;2010).

Les mécanismes par lesquels la défensine-1 perméabilise et traverse les membranes bactériennes ne sont pas complètement élucidés et sont très diversifiés (Yeaman MR, Yount NY ;2003). La défensine-1 interagit avec la membrane plasmique des bactéries ou le peptidoglycane des bactéries à Gram + et à Gram –

I.8.3-Action antioxydante :

Les enzymes, les acides organiques, les peptides mais surtout les composés phénoliques, les pigments flavonoïdes et caroténoïdes jouent le rôle d'antioxydants. Bien qu'il existe de grandes disparités de composition entre les divers miels, des miels d'origine florale identique (et quelque soit l'origine géographique) auront sensiblement des propriétés antioxydantes similaires (Van Den Berg *et al* ;2008).

I.8.4-Action anti-inflammatoire :

Les propriétés anti-inflammatoires du miel viennent de ses propriétés antioxydantes. Dans le cas où un stimulus inflammatoire persiste, l'activité de phagocytose provoque la libération de radicaux libres, qui stimulent la production

de cytokines ce qui amplifie la réponse inflammatoire. En neutralisant les radicaux libres, le miel joue un rôle antiinflammatoire (Molan ;2009).

I.8.5-Action immunostimulatrice :

L'effet immunostimulant a été montré chez des rats après injection intrapéritonéale d'une solution contenant 10⁵ UFC/mL d'une souche de *Staphylococcus aureus* isolée de mammite clinique chez les bovins. Les rats ayant reçu du miel de fenouil en voie orale ou intrapéritonéale ont montré à l'autopsie des parenchymes pulmonaire et hépatique avec peu ou pas de lésions contrairement aux parenchymes témoins ($p < 0,01$) qui présentaient une bronchopneumonie suppurative typique et une dégénérescence nécrotique sévère du foie.

Les tissus lymphatiques des organes des rats traités se trouvèrent également stimulés (Sayed *et al* ;2009). ont également montré que des administrations orales de miel (10 ; 100 ou 1000 mg/100g de poids vif) chez des souris ont induit une augmentation des cellules de la moelle osseuse et des macrophages péritonéaux. Les capacités de phagocytose des macrophages et les fonctions des lymphocytes B et T ont également été augmentées.

I.8.6-Action anticancéreuse :

Chez des souris et des rats, l'administration orale et quotidienne de miel durant les 10 jours avant l'inoculation de cellules cancéreuses de carcinome mammaire et colique a permis d'inhiber la formation de métastases ($p < 0,05$) R avec des doses de 2 g/kg pour les souris et 1g/kg pour les rats (Orsolíć *et al* ; 2003).

Chez la souris, une administration orale de miel (10 ; 100 ou 1000 mg/100g de poids vif) a montré une action préventive *in-vitro* et *in-vivo* sur le développement de la tumeur « Ehrlich ascites tumor », injectée en intra-péritonéal. La prolifération tumorale et la viabilité des cellules tumorales ont été inhibées (Attia *et al* ;2008).

I.8.7-Action antivirale :

In-vitro, Zeina *et al.* (1996) ont montré une action du miel sur le virus de la rubéole. De même, *in-vivo*, le miel utilisé dans l'étude de Al-Waili (2004) a révélé une activité antivirale supérieure à celle de l'acyclovir® sur des lésions dues au virus de l'herpès simplex labial et génital (types 1 et 2) chez l'homme.

I.8.8-Action antifongique :

Le miel en concentration allant de 5 à 80% a des effets inhibiteurs contre *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* et *Trichosporon* spp. Cet effet contre les levures s'avère néanmoins moins intéressant que ceux de la propolis et du pollen (Koç *et al* ;2011) a montré une action inhibitrice sur *Aspergillus niger* et *Trichophyton mentagrophytes*, à des concentrations supérieures à celles nécessaires pour des bactéries.

I.8.9-Action anti-parasitaire :

Le miel en diverses solutions a montré des effets inhibiteurs *in-vitro* sur le protozoaire *Leishmania* sp. Cet effet est supérieur à celui créé par une solution de sucre classique (Zeina *et al* ;1997).

I.8.10-Action anti-génotoxique :

Une supplémentation de 10% de miel dans la ration a montré, chez la souris, des propriétés protectrices contre les effets génotoxines de l'aflatoxine et l'ochratoxine A (El-Arab *et al* ;2006).

I.8.11-Action cicatrisante :

Beaucoup étudiée au CHU de Limoge, à Cremona en Italie et à Cuba, l'action cicatrisante du miel a été démontrée à nombreuses reprises. Il a également des propriétés nettoyantes et désinfectantes (Apimondia ;2001).

Son action énergétique est favorable aux cellules jeunes et favorise leur multiplication. Il peut être utilisé dans le cadre des brûlures et des plaies nécrosées,

en applications locales ou par voie orale, et montre de formidables capacités cicatricielles (Iftikhar *et al* ; 2010).

L'action cicatrisante est due aux (Tomczak ;2010) :

✓ Propriétés nutritionnelles :

* Glucides : 95-99% de la matière sèche. La glycolyse est la voie métabolique majeur des macrophages, fibroblastes et cellules épithéliales

* Acides aminés : proline entrant dans la synthèse du collagène, de l'élastine et facteurs intervenant dans l'élasticité de la peau R arginine stimulant la division cellulaire (Gabrys ;1986).

* Vitamines et minéraux : Fer, Cuivre et vitamine C stimulant les enzymes qui participent à la maturation des fibres de collagène

✓ Propriétés immunomodulatrices :

*Le miel a montré la capacité d'induire la production accrue de cytokines nécessaires à la réparation tissulaire :

* le TNF- α à stimule la mitose des kératinocytes et la libération de facteurs de croissance.

* l'IL-6 à stimule l'angiogénèse et la prolifération des fibroblastes.

* l'IL-1 β à stimule la libération de facteurs de croissance.

* Dues à l'action synergique de :

- la présence de LPS.

- un composé de 5,8 kDa R découvert dans le miel de manuka.

- glycoprotéines présentes dans la gelée royale : l'apalbumine (MRJP1).

- un composé de 261 kDa R découvert dans le miel de jungle du Nigéria.

- méthylglyoxal. (Belostotskiï *et al* ;2009) ont montré que des administrations par voie orale de miel avaient des effets gastro protecteurs sur les estomacs ulcérés de

rat (ulcères induits à l'acide acétique à 100%). A 7 jours après ulcération (date d'euthanasie des rats et d'analyse des estomacs), les muqueuses sont en voie de cicatrisation et la sécrétion de sucs gastriques acides diminuée.

I.8.12-Rôle thérapeutique sur le Diabète :

Chez les sujets diabétiques, comparativement avec le dextrose, le miel donne lieu une augmentation significativement plus faible des niveaux de glucose plasmatique. entraîne la réduction des lipides sanguins, des niveaux d'homocystéine et de la protéine C-réactive (CRP) chez les sujets normaux et hyperlipidémiques (Bansal et al ;2005). Il a été également constaté que le miel stimule la sécrétion d'insuline, réduit les niveaux de glucose dans le sang, élève la concentration en hémoglobine et améliore le profil lipidique (Al-Waili et Haq ;2004a).

Les cellules β du pancréas sont très sensibles au stress oxydatif, car elles expriment faiblement les enzymes anti-oxydantes et les activités de ces dernières y sont très réduites (Grankvist et al ;1981). La gluco-toxicité contribue au dysfonctionnement des cellules β du pancréas par le biais du stress oxydatif. Il a été montré que le miel Tualang améliorait le stress oxydatif rénal et induisait un effet hypoglycémiant chez des rats présentant un diabète induit par la streptozotocine (STZ) (Erejuwa et al ;2009).

Dans une étude postérieure faite par les mêmes auteurs (Erejuwa et al ;2010), ayant pour but d'évaluer si l'effet hypoglycémiant du miel Tualang pouvait en partie être lié à son action protectrice anti-oxydante sur le pancréas. Un diabète a été induit par une seule dose de STZ. Les rats diabétiques étaient randomisés en deux groupes dont l'un recevait de l'eau distillée et l'autre du miel Tualang. En parallèle, deux groupes de rats non diabétiques recevaient de l'eau distillée ou du miel Tualang . Les animaux étaient traités oralement pendant 28 jours. À la fin de la période de traitement, les rats traités par le miel avaient une glycémie significativement plus basse comparativement aux rats témoins diabétiques. Le pancréas des rats diabétiques témoins contenait des niveaux significativement plus

élevés de malondialdéhyde (MDA) ainsi qu'une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx).

L'activité Catalase (CAT) était significativement réduite tandis que la glutathion-S transférase (GST) et la glutathion réductase (GR) étaient inchangées dans le pancréas des rats diabétiques. Le miel Tualang a réduit significativement les niveaux élevés de MDA, avec une restauration de l'activité de la SOD et de la CAT.

I.8.13-Role du miel sur les Affections oculaires :

Le miel est utilisé dans le monde entier pour le traitement de diverses affections ophtalmologiques telles que blépharite, kératite, conjonctivite, blessures de la cornée, et brûlures thermiques et chimiques des yeux (Shenoy et al ;2009). L'application topique du miel comme pommade, chez 102 patients atteints de troubles de la vue rebelle au traitement, une amélioration a été observée chez 85% des patients, pour les 15% restants il y'a eu arrêt de progression de la maladie. L'application du miel dans la conjonctivite infectieuse réduit la rougeur, la tuméfaction, l'écoulement de pus et le temps pour l'éradication bactérienne (Al-Waili ;2004b).

Le Traitement d'un ulcère de la cornée chez une jeune femme de 23 ans en utilisant une combinaison de levo-Floxacin et de miel de miellat en instillations oculaire a entraîné une décontamination oculaire et une amélioration significative de l'acuité visuelle (Majtanova et al ;2015).

I.8.14-Actions neurologiques :

La recherche sur les effets nootropes et neuropharmacologiques de miel sont rares. Néanmoins, la conviction que le miel est un complément alimentaire stimulant la mémoire est un fait en ethnomédecine. Le miel est une composante importante du Brahma rasayan, une formule ayurvédique qui est prescrit pour prolonger la durée de vie et améliorer la mémoire, l'intelligence, la concentration et la force physique (Mishra ;2011).

Des rats nourris au miel ont montré significativement moins d'anxiété et une meilleure mémoire spatiale à tous les stades par rapport au groupe témoin. Plus important encore, la mémoire spatiale des rats nourris au miel, telle qu'évaluée par les tests de reconnaissance d'objet, est restée significativement plus élevée pendant les mois (Chepulis et al ;2009). En accord ce qui précède, la supplémentation à court et à long terme avec du miel chez des rats, a diminué de manière significative la peroxydation des lipides dans le tissu cérébral avec une augmentation concomitante de la SOD et de l'activité de la glutathion réductase (Oyefuga et al ; 2012). En outre, le miel a diminué chez des gerbilles le nombre de cellules neuronales dégénérées dans la région CA1 de l'hippocampe, une région connue pour être très sensible à l'oxydation (Cai et al ;2011) .

En plus de ses effets les neurones, les cellules gliales peuvent également répondre à la thérapie au miel car il a montré un effet neuro-protecteur dans un modèle d'ischémie cérébrale focale induite chez le rat (Zàrraga-Galindo et al ; 2011).

En outre, le miel atténue la neuro-inflammation induite par l'ischémie en activant la microglie. Les processus neuro-inflammatoires dans le cerveau sont soupçonnés de jouer un rôle crucial dans le développement des maladies neuro-dégénératives ainsi que dans les lésions neuronales associées à un AVC (Frank-Cannon et al ;2009). Fait intéressant, les déficiences cognitives induites par l'ischémie et résultants de la neuro-inflammation de la microglie et/ou des astrocytes ont été significativement atténuée par la thérapie au miel (Akanmu et al ;2011).

Candiracci et al. [2012] ont montré que les effets des extraits flavonoïdiques du miel sur les cellules microgliales N13 activées par les LPS inhibent significativement la libération des cytokines proinflammatoires tels que le TNF- α et l'IL-1, et inhibent l'expression de la nitrique oxyde synthase inductible (iNOS), ainsi que la production des ERO. Faisant du miel un agent thérapeutique potentiel des maladies neurodégénératives impliquant la neuroinflammation.

I.8.15-Effets anti-tumoral et anti-mutagénique :

Selon Hamzaoglu et al. (2000), l'implantation de tumeur chez des rats a été nettement réduite par l'application de miel en pré- et post-opératoire, ce qui suggère que son action physico-chimique (diminution de la disponibilité de l'oxygène dans l'environnement de la tumeur, à savoir, l'effet antiangiogénique) et son potentiel anti-oxydant peuvent prévenir la propagation métastatique (Mobarok et, Al-Swayeh ;1997).

Les mutagènes sont omniprésents dans notre environnement (Venitt et Phillips ;1995). Certains constituants de l'alimentation humaine ordinaires ont été démontrées comme mutagène (Reutersward ;1987). L'exposition à des amines hétérocycliques dans les aliments est inévitable (Wakabayashi et al;1992).

L' hétérocyclique non polaire amine trp-P-1 (3-amino-1,4-diméthyl-5H-pyrido [4,3-b] indole) a été détectée dans la gamme de 0,5 à 7,4 ng / g dans la plupart des aliments frits à 225 ° C , et également dans des sauces à base de viande préparés à des températures de 175 à 200 ° C (Skog et al ;1997) , et les sardines grillés (Yamaizumi et al ;1980) . Le Trp-P-1 a été montré comme mutagène chez les bactéries (Sugimura et Sato ;1983) et cancérigène chez les animaux de laboratoire (Sugimura ;1985). L'activité antimutagène de miels de sept sources florales différentes a été testée contre Trp-P-1. Tous les miels ont montré une inhibition significative du mutagène Trp-P-1(Wang et al ;2002).

L'effet anti-métastatique du miel et son mode d'action anti-tumoral possible a été étudiée par son application dans le carcinome mammaire spontané dans le fibrosarcome induit par le méthylcholanthrène, chez la souris ,et dans l'adénocarcinome anaplasique du côlon de rats (Orsolic et Basic ; 2004). Dans une autre étude, l'effet anti-tumoral du miel contre le cancer de la vessie a été examiné in vitro et in vivo chez la souris (Swellam et al ;2003).

L'effet anti-tumoral, du miel semble être un processus multifactoriel à savoir: la libération de H₂O₂ et/ou \cdot OH suite à la réaction de fenton (Lopez-Lazaro ;2006), une direct inhibition de la COX-2 par certain constituant spécifiques (chryisine ,acide caféique et ester du penyl d'éthyle, CAPE) (Wang et al ;2002). et le piégeage des ERO responsables de l'induction de l'explosion exsudative, et s'ils ne sont pas proprement désactivés ou contenues peuvent entrainer la malignité (Greten et al ;2004).

I.8.16-Le miel en usage vétérinaire :

Chez les animaux de rente, comme chez l'Homme, le stress oxydant est généré par des situations de stress d'origine physiologique, environnementale ou nutritionnelle. De nombreuses molécules biologiques (lipides, protéines, glucides, acides nucléiques) peuvent être oxydées par les espèces radicalaires générées lors d'un stress oxydant.

L'organisme possède tout un arsenal de molécules anti-oxydantes d'origine endogène ou alimentaire. Il est possible d'évaluer la capacité anti-oxydante globale au niveau de l'animal lui-même ou de ses produits par l'emploi simultané de plusieurs méthodes complémentaires. Le stress oxydant peut avoir des conséquences sur la qualité des produits mais aussi sur la santé des animaux. Ainsi, il a été montré que de mauvaises conditions d'élevage comme la diminution des surfaces au sol ou la conduite sur caillebottis diminuaient la résistance des animaux au stress oxydant.

De même, il existe de fortes corrélations entre différentes maladies métaboliques ou différentes pathologies de type infectieux ou inflammatoire et un déficit en anti-oxydants (Durand et al ;2013).

Le miel étant acide, il facilite la digestion des protéines et des graisses et la précipitation des caséines en flocons fins. Certains éleveurs supplémentent le lait destiné aux veaux avec du miel (4 cuillères à soupe + 150 mL de chlorure de magnésium dans 1L de lait), notamment dans les élevages biologiques. Les veaux reçoivent ce breuvage avant la tétée, qui joue un rôle de stimulant et de

tonique réel chez des animaux affaiblis. Certaines vaches adultes en bénéficient également en cas de besoin (Gilard ;2011).

L'inflammation des mamelles des vaches laitières est une pathologie courante. Classiquement, une antibiothérapie est instaurée. Mais, ce traitement présente des inconvénients: d'une part son coût élevé, et d'autre part, le lait ne peut être commercialisé avant la disparition de toute trace d'antibiotique. Une étude néozélandaise (Allen et al ;1997) a montré que le miel inhibe la croissance des bactéries les plus fréquemment impliquées dans les mammites comme *Actinomyces pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* *Streptococcus uberis* ...

L'utilisation du miel présente un double avantage: le coût du traitement est relativement faible et le lait n'est pas "pollué" comme avec les antibiotiques. Le miel apparaît donc comme une alternative intéressante à l'antibiothérapie pour traiter les mammites.

Du fait de ses qualités cicatrisantes, le miel intéresse aussi les vétérinaires. Simon *et al.* (1997) rapporte le cas d'une génisse Prim'Holstein âgée d'un an soignée par du miel. L'animal présentait trois plaies profondes suite à un chevauchement de barrière. Au bout de deux mois de traitement, les vétérinaires ont obtenu une cicatrisation totale des lésions. Au niveau de l'institut des sciences vétérinaire de Tiaret, Algérie, une jument arabe âgée d'un an et demi présentant une plaie profonde infectée suintante et malodorante a été traitée au miel d'euphorbe. Au bout d'une semaine, la mauvaise odeur et les suppurations ont disparu. En un mois, le bourgeonnement conjonctif comblait complètement la plaie. Au bout de un mois et demi, la cicatrisation était totale (Khiati et al ;2014).

Chez la vache et la jument, l'endométrite représente une cause importante d'infertilité et le traitement aux antibiotiques donne des résultats variables (Blanchard *et al* ;2003).

Le traitement idéal de l'endométrite devrait conduire à l'élimination de la contamination bactérienne et favoriser le drainage des glandes endométriales et la résorption rapide de l'inflammation de la muqueuse ; ce qui n'est pas possible avec l'antibiothérapie locale. Dans les années 1970, le traitement de la métrite chez la vache à l'aide d'infusion de dextrose à 50% a été utilisé mais a été abandonné par manque de bases scientifiques. Une étude a montré que l'infusion intra-utérine de miel pur aurait permis de traiter des cas d'infertilité due à des endométrites chez la vache (El- Hafeez et al ;2001). King *et al.* (2000) ont montré *in vitro* que certains sucres et en particulier le mannose inhibaient l'adhésion aux cellules épithéliales de bactéries pathogènes telles que *Streptococcus zooepidemicus*, *Pseudomonasa eruginosa* et *Escherichia coli* et pourraient ainsi être une alternative à l'usage des antibiotiques. Une étude a exploré *in vivo* les effets d'une infusion intra-utérine de miel chez la jument (Allano *et al* ;2009). Une solution de miel non pasteurisé de trèfle à 70% est administrée dans le corps utérin de juments en dioestrus à raison de 50 ml par jument. Des examens complets de l'appareil génital sont effectués régulièrement. Les résultats montrent que 6h après l'infusion, le liquide *in utero* des juments traitées était nettement plus important que chez les témoins ($p < 0,01$). Cette quantité de liquide a persisté durant les premières 24 heures. L'absence d'infiltration significative de cellules inflammatoires dans la muqueuse utérine à J4 confirme que cette sécrétion n'est pas provoquée par une réaction inflammatoire mais par la présence de soluté hypertonique. De plus, les biopsies utérines ont montré que l'infusion de miel n'occasionnait pas d'altération histologique significative à l'endomètre de jument.

La cytologie endométriale est demeurée négative chez les juments traitées malgré l'accumulation importante de sécrétions durant la première semaine. Au contraire, chez deux juments porteuses de germes pathogènes à J0, la cytologie s'est révélée négative à J14. La solution de miel n'a de plus pas occasionné d'irritation sévère ou prolongée comme l'indiquent les résultats à J14. Malgré la dilution de l'infusion par les sécrétions utérines, le miel s'est révélé suffisamment concentré pour inhiber la croissance de germes. Cette étude démontre l'innocuité d'une

infusion intra-utérine de solution de miel à 70% et son efficacité à induire un appel d'eau, ce qui favoriserait la vidange des glandes endométriales.

I.8.17-Propriétés digestives :

Le miel est doté d'un pouvoir laxatif doux. Par sa teneur en fructose, il entraîne un effet osmotique dans l'intestin, à savoir un appel d'eau qui hydrate les selles et favorise l'exonération (Bang LM, Bunting C, Molan PC ;2003). Il peut donc être recommandé en traitement de première intention de la constipation.

I.8.18-Rôle du miel sur la toux sèche :

L'efficacité du miel sur la toux sèche a été mise en évidence (Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y, Kozer E ;2012).

Elle serait due à la présence de sucres dans le miel qui entraîne une augmentation de la salivation avec une induction de la sécrétion de mucus agissant sur l'inflammation du pharynx et du larynx.

I.9-Posologie et précautions d'emploi :

Il n'existe pas de posologie à proprement parlé pour l'utilisation du miel par voie orale. L'usage du miel en thérapeutique a été vu précédemment et ce fait en milieu médical pour les plaies de type ulcère, brûlures du 2ème degré ainsi que pour les escarres. Pour toutes les petites plaies du quotidien, le miel commercialisé a visée thérapeutique est à appliquer directement.

Le miel pasteurisé peut être gardé à une température de 18 à 24 °C pendant 2 ans. Le miel qui n'a pas été pasteurisé peut fermenter plus rapidement. C'est pourquoi il est recommandé de le conserver à une température qui n'excède pas les 10°C.

Le miel n'est pas recommandé chez les enfants en dessous de 1 an. Cela est dû au risque qu'ils développent le botulisme (Revue Abeilles et fleurs. Le botulisme et le miel ;1989). Le botulisme est une affection neurologique due à la bactérie *Clostridium botulinum*. L'intestin des nourrissons étant encore immature, lors de

l'ingestion de miel contenant des toxines botuliques, ces derniers peuvent contaminer l'intestin sans possibilité de défense. Dans les cas les plus graves, le botulisme peut provoquer une paralysie ainsi qu'une insuffisance respiratoire.



Chapitre II

La propolis

II. La propolis

II.1-Définition :

Le mot propolis est d'origine grecque ("pro" - devant et "polis" - cité), en référence aux observations des apiculteurs qui avaient mis en évidence cette résine à l'entrée de la ruche (Cayet C ;2007). La propolis est une substance généralement brune mais qui peut être également de couleur rouge, verte voir même jaune. Elle est de saveur pimentée et brûlante. Elle est produite par les abeilles à partir de la récupération de résine de végétaux, principalement des conifères mais aussi sur les bourgeons des peupliers, des saules et des aulnes. Les ouvrières recueillent ces résines avec leurs mandibules puis la transportent dans les corbeilles de leurs pattes arrière (sacs à pollens) (figure n° 04). Ces pelotes de propolis sont immédiatement retravaillées par les maçonnes qui y apportent de la cire et leurs sécrétions salivaires.



Figure n° 04 : Corbeilles de l'abeille ouvrière remplies de propolis (Aloe magazine. Récolte de la propolis2011)

Au sein de la ruche, la propolis a un double intérêt, architectural et sanitaire (Chambre d'agriculture d'Alsace ;2013) :

- **un intérêt architectural** : les abeilles l'utilisent comme un véritable mortier qui permet le colmatage des fissures ou interstices et donc l'étanchéité. Par ailleurs il est aussi utilisé pour le renforcement des rayons ou parties endommagées de la ruche ce qui permet d'assurer la protection de la colonie en réduisant les possibilités d'entrée dans la ruche ;

- **un intérêt sanitaire** : la propolis est la substance aseptisante de la ruche de par ses propriétés anti-infectieuses (antibactérienne et antifongique). Une fine couche y est déposée dans les alvéoles où les reines pondent les oeufs afin d'éviter la prolifération de bactéries telle que le paenibacillus larvae (loque américaine). Elle sert également à momifier les animaux intrus morts (souris par exemple), trop imposants pour être évacués de la ruche par les abeilles elles-mêmes, ce qui évite leur décomposition.

II.2-Récolte de la propolis :

L'apiculteur possède deux moyens principaux de récolter la propolis, par raclage et grattage ou par des grilles (Waring C, Waring A ;2012) :

- **la méthode par raclage et grattage** des cadres et parois de la ruche est réalisée à l'aide d'un couteau. Si cette méthode est utilisée, elle se passe la plupart du temps l'hiver. En effet c'est la saison idéale pour cette mission car la propolis est plus dure et plus friable et de ce fait se décollera plus facilement de ses supports. L'inconvénient de cette méthode est qu'il y a beaucoup d'impuretés telles que des débris de bois, des petits clous, des fragments d'abeilles et autres qui devront être éliminés après la récolte. De ce fait cette méthode n'est pas très utilisée ;

- la seconde méthode consiste à **placer des grilles en plastique souple au-dessus des cadres**. Etant donné que les abeilles ne supportent pas les trous, elles s'empressent de les boucher avec de la propolis. L'avantage de cette méthode est la récolte de propolis avec très peu d'impuretés. Les grilles sont ensuite mises au congélateur afin que la résine soit cassante et donc plus facile à récolter.

II.3-Composition de la propolis :

La composition de la propolis révèle plus de 180 constituants dont tous n'ayant pas été identifiés (Domerego *et al* ;2009). La propolis est un ensemble de matières résineuses, gommeuses et balsamiques. Comme ses origines sont variées, les proportions de ses constituants changent énormément. On y retrouve cependant toujours des résine et baumes, de la cire, des essences, du pollen et des éléments divers (Bruneau ; 2009).

* **Glucides :**

Les glucides présents dans la propolis sont ceux qui constituent les grains de pollen. Ils ne représentent qu'une infime proportion.

* **Protides :**

La propolis ne contient pas beaucoup de protides. Comme pour les glucides, les grains de pollen en sont les fournisseurs. On retrouve : acide aspartique, acide glutamique, alanine, arginine, cystine, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, proline, sérine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine (Donadieu ; 2008).

* **Lipides :**

Les lipides qui constituent la propolis sont principalement des terpénoïdes (farsénol par exemple) et les lipides issus de la cire (Donadieu ;2008).

* **Minéraux :**

De la même manière que pour les glucides et les protides, les minéraux sont surtout apportés par les grains de pollen. On retrouve surtout le fer, le cuivre et le manganèse : Aluminium, argent, baryum, bore, calcium, chrome, cobalt, cuivre, étain, fer, magnésium, manganèse, molybdène, nickel, phosphore, plomb, sélénium, silicium, strontium, titane, vanadium, zinc (Donadieu ;2008).

***Vitamines :**

Les vitamines du groupe B du pollen se retrouvent dans la propolis (B1, B2, B3, B6, B8, B12). La vitamine A est néanmoins constitutive de la propolis contrairement au pollen (Donadieu ; 2008).

*** Pigments :**

Les pigments végétaux sont très nombreux dans la propolis, donnant sa couleur rouge, verte, brune ou noire. On retrouve des caroténoïdes (provitamine A...) et plus de 40 flavonoïdes (Donadieu ;2008) :

- | | |
|-----------------|------------------------------------|
| - Pinoembrine | - Pinobankasin |
| - Chrysine | - Galangine |
| - Kaempférol | - Pinoembrine |
| - Chalcone | - 2,4,6-trihydroxy-dihydrochalcone |
| - Bétulétol | - Kaempféride |
| - Ermanine | - Quercétine |
| - Artépilline C | - Dérivés du benzopyrane |
| - Acacétine | - Pectolinarigénine |

*** Emissions odorantes :**

De senteur forte et piquante, la propolis exalte d'odeurs provenant d'alcools, aldéhydes (vanilline, isovanilline), esters, acides, cétones...(Apimondia ; 2001).

*** Acides :**

La propolis est extrêmement riche en acides aromatiques et aliphatiques et en esters d'acides (tableaux 03et04). Les acides et surtout leurs esters jouent un rôle primordial dans le rôle thérapeutique de la propolis. La propolis contient également de l'acide acétylsalicylique (Donadieu ;2008).

Tableau n° 02 : Acides aromatiques de la propolis.

<i>Dérivés de l'acide benzoïque</i>	<i>Dérivés de l'acide cinnamique</i>
ac benzoïque	ac cinnamique
ac 4-hydroxy-benzoïque	ac p-coumarique
ac 4-méthoxy-benzoïque	ac p-méthoxy-cinnamique
ac vanillique	ac férulique
ac isovanillique	ac isoferulique
ac gallique	ac caféique
ac protocatéchique	ac 3,4-diméthoxy-cinnamique
ac 3,4-dihydroxy-benzoïque	ac dihydro-p-coumarique
ac 3,4,5-trihydroxy-benzoïque	ac dihydro-cinnamique
ac 3,4-diméthoxy-benzoïque	ac prényl-p-coumarique
	ac diprenyl-p-coumarique

ac = acide

D'après Donadieu 2008 ; El-Hadi et

Hegazi 2001c

Tableau n° 03: Esters d'acides aromatiques de la propolis

<i>Esters de l'acide cinnamique</i>	Cinnamylcinnamate
<i>Esters de l'acide coumarique</i>	Pentenyl-coumarate Benzyl-coumarate Phényléthyl-coumarate Cinnamyl-coumarate
<i>Esters de l'acide férulique</i>	Férulate de pentényl Férulate de cinnamyl
<i>Esters de l'acide isoférulique</i>	Pentenyl-isoférulate Benzyl-isoférulate Phényléthyl-isoférulate
<i>Esters de l'acide caféique</i>	Ethyl-caféate Butanyl-caféate Phénéthyl-caféate (CAPE) Pentényl-caféate

	Phényléthyl-caféate Cinnamyl-caféate Tétradécyl-caféate Tétradécényl-caféate Hexadécyl-caféate
--	--

D'après El-Hadi et Hegazi 2001c

Les acides organiques aliphatiques présents sont les acides (Donadieu ;2008) :

- Arachidonique
- Eicosénoïque
- Erucique
- Linoléique
- Miristique
- Palmitique
- Stéarique
- Succinique
- Caprilique
- Eptadécanoïque
- Laurique
- Linoléinique
- Oléique
- Palmaticoléique
- Tétracosanoïque
- Lactique

* **Autres :**

(Donadieu ;2008) :

* Polyphénols divers

* Coumarines : esculetol (action vitaminique P, vasculoprotecteur et veinotonique).

II.4-Propriétés thérapeutiques et biologique de la propolis :

« D'abord la propolis des ruches fait sortir les dards et tous les corps étrangers, résout les tumeurs, mûrit les indurations, calme les douleurs des nerfs et referme les ulcères dont la cicatrisation est désespérée »

Pline L'Ancien, *Histoire naturelle*, livre XXII, 1er siècle après J-C

II.4.1-Action antioxydante :

La quarantaine de flavonoïdes présents dans la propolis lui procurent une activité de « free radicals scavengers » (Nakajima *et al* ;2009). C'est, après le thé et le vin rouge, l'élément le plus riche en flavonoïdes. Son action antioxydante est aussi dose-dépendante. A dose faible, elle est antioxydante mais à dose forte, elle semblerait devenir pro-oxydante.

Il faut donc établir une dose efficace pour optimiser son utilisation (Apimondia ;2001). Cette action est démontrée où les composés phénoliques, les flavonoïdes, et surtout l'artepilline C, s'opposent à la peroxydation des lipides et préviennent les dommages des radicaux libres (Yang *et al* ; 2011). Les effets de la propolis ont été mis en évidence dans la cataracte et dans la protection du LDL-cholestérol contre la peroxydation (qui favorise l'artériosclérose) ce qui permet de considérer la propolis comme agent de prévention de la dégénérescence (Apimondia ;2001).

Les constituants de la propolis (brésilienne et chinoise) ont été soumis à des tests mesurant leur pouvoir antioxydant. Il s'est avéré que ce sont l'acide caféique, l'acide caféoylquinique, l'acide cinnamique et leurs dérivés qui procurent aux propolis leurs propriétés antioxydantes. Ces analyses ont montré des propriétés antioxydantes supérieures à celles de l'acide ascorbique (ou vitamine C) (Izuta *et al* ;2009). Souza *et al.* (2007) ont quant à eux mis en avant l'activité majeure de la drupanine et de l'artepilline C.

II.4.2-Action anti-inflammatoire :

L'effet anti-inflammatoire de la propolis, proche de l'Aspirine, est dose-dépendant. Les extraits aqueux donnent de meilleurs résultats. Les flavonoïdes en sont responsables, en inhibant la synthèse de NO et de PG, inducteurs d'inflammation (Paulino *et al* ;2006) et en supprimant la production de cytokines inflammatoire par les monocytes/macrophages (Ansorge *et al* ;2003). Des études ont montré que son action est intéressante dans les trachéites et pharyngites liées à une intubation prolongée pendant une intervention

chirurgicale. Les composés terpéniques (bisabolol en particulier) agiraient également dans l'action anti-inflammatoire (Donadieu ;2008).

II.4.3-Action immunomodulatrice :

La propolis est considérée comme modulateur de la réponse biologique (BRM ou Biological Response Modifier). Elle stimule le système immunitaire à produire plus de macrophages (Donadieu ;2008). Ses effets biologiques bénéfiques sur le système immunitaire existent en partie grâce au CAPE. Son effet modulateur expliquerait aussi l'action d'extraits aqueux de propolis sur l'asthme (Apimondia ;2001).

Des extraits aqueux de propolis, administrés à des rats auxquels on a injecté une solution de *Staphylococcus aureus* à 10⁵ UFC/mL induisent, contrairement aux témoins ($p < 0,01$), une stimulation des tissus lymphatiques et une absence de lésion pulmonaire et hépatique (Sayed *et al* ; 2009).

La propolis régule l'expression de gènes qui contribuent à la reconnaissance des microorganismes et favorise donc la réponse immunitaire (Orsatti et Sforcin ;2011). La propolis, par sa richesse en agents défenseurs naturels devient une aide précieuse dans la compréhension du cancer et son traitement. Ses actions sont dues aux propriétés de type BRM mais son action sur le système immunitaire est non spécifique (Apimondia ;2001).

II.4.4-Action anticancéreuse :

L'inhibition du processus tumoral serait due à un dérivé de l'acide caféique : le CAPE. Des agents cytotoxiques naturels ont été identifiés dans la propolis, comme les flavanones, l'artépilline C, les diterpénoïdes qui induisent l'apoptose des cellules cancéreuses (Chen *et al* ; 2011). Ils donnent d'excellents résultats sur la croissance des tumeurs malignes. Le diterpénoïde du clerodane étant utilisé dans le traitement du cancer de l'utérus (action antivirale surtout) et du foie (Apimondia ;2001).

L'angiogénèse est par ailleurs inhibée au CAPE (Chikaraishi *et al* ; 2010), à l'artepilline C, la galangine, le kaempférol et la quercétine (Ahn *et al* ;2009). Jung *et al.* (2007) ont implanté des cellules Caki-I de carcinome rénal humain à des souris. Après des injections d'acide caféique ou de ses dérivés, l'angiogénèse a régressé entraînant une inhibition de croissance de la tumeur par hypoxie ($p<0,05$). Ils montrèrent que ces substances étaient des inhibiteurs des signaux et des facteurs induisant l'angiogénèse.

De même, Oršolić *et al.* (2005) ont montré l'efficacité de l'acide caféique et de ses dérivés sur l'inhibition de cellules tumorales de carcinome mammaires transplantées sur souris.

La croissance tumorale est plus lente chez les souris traitées et leur espérance de vie prolongée de 18% à 52%. *In-vivo*, l'acide caféique et le CAPE retardent significativement ($p<0,05$) la croissance de cellules de carcinome cervical humain avec un effet dosedépendant.

En extrait hydro-alcoolique administré en gavage, aux doses de 200 à 300 mg/kg/j pendant 20 jours, la propolis a un effet protecteur sur la carcinogénèse de l'épithélium buccale induite chez le rat (Cavalcante *et al* ;2011). En effet, les anomalies morfo-architecturales et les altérations cytologiques se sont révélées moins importantes significativement par rapport aux témoins ($p<0,05$) .

Des extraits de propolis de *Trigona laeviceps* ont montré une forte activité antiproliférative *in-vitro* sur des cellules cancéreuses humaines, dérivées de cancer du côlon (SW620), du sein (BT474), du foie (Hep-G2), du poumon (Chago) et de l'estomac (Kato-III). De plus, ces tests ont été réalisés en parallèle sur des cellules normales humaines :

hépatocytes et fibroblastes où les effets cytotoxiques n'ont pas été mis en évidence (Umthong *et al* ;2011).

La propolis agit également en supprimant la formation de métastase, avant et après l'inoculation de carcinome mammaire et colique ($p < 0,01$ et $p < 0,001$) chez la souris (Orsolíć *et al* ;2003).

II.4.5-Action antibactérienne :

Le spectre antibactérien de la propolis est large. Son action est puissante, elle agit en effet sur *Staphylococcus aureus* et SARM (Trusheva *et al* ; 2010), les streptocoques (*Streptococcus mutans* responsable des caries dentaires et *Streptococcus sobrinus* (Kim *et al* ;2011), *Helicobacter pylori* (responsable d'ulcères gastroduodénaux), les microcoques (Farseni *et al* ;2009), *Bacillus subtilis*, *Bacillus alvei*, *Bacillus larvae*, *Proteus vulgaris*, les salmonelles (Donadieu ;2008), *Salmonella enterica* Typhi (Orsi *et al* ;2011), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* (Marcucci *et al* ;2001). Cette activité antibactérienne serait imputable à l'acide cinnamique, aux molécules aromatiques, aux acides diterpéniques, aux composés phénoliques et aux nombreux flavonoïdes qui composent la propolis et en font le plus actif des produits de la ruche (Ramanauskienė et Inkėnė ;2011).

Cependant, le mécanisme d'action est encore mal compris. Des chercheurs japonais pensent que l'inhibition de la croissance bactérienne serait due à la destruction de leur paroi empêchant ainsi leur division cellulaire (Domerego *et al* ;2009).

Des tests cliniques *in-vitro* ont montré que la propolis stimulait l'activité des bactériophages des phagocytes et les rendait deux fois plus actif. Cette action ne rencontre pas de résistance naturelle de la part de ces souches courantes (*in Senne* ; 2010).

II.4.6-Action antivirale :

L'action antivirale de la propolis a été montrée sur les poliovirus, les virus de type herpès (dont zona), les adénovirus (Donadieu ;2008), le virus de la grippe H1N1 (Takemura *et al* ;2011), de l'hépatite B (Apimondia ; 2001) et de la stomatite vésiculaire (Donadieu ;2008). L'action sur le virus de l'herpès simplex de type 1 a

montré une bonne efficacité en diminuant le titre viral de la peau et du cerveau chez des souris infecté expérimentalement ($p < 0,05$) ; le taux d'IFN γ y était augmenté (Shimizu *et al* ;2011). Les esters de l'acide caféique seraient également impliqués dans cette action.

Il existe des propolis ne contenant que peu de flavonoïdes mais ayant néanmoins une action antivirale. Ce serait plutôt les naphthoquinones et les quiterpènes qui seraient responsables de cette action (Apimondia ;2001).

II.4.7-Action antifongique et antimycosique :

La propolis possède une action contre *Candida albicans*, *Trichophyton*, *Microsporium canis* et *Cryptococcus* (Donadieu ;2008). Ce sont la galangine, le kaempférol, la pinocembrine et l'acide caféique qui lui confèrent cette activité. Associée à des médicaments antimycosiques, la propolis a de meilleurs effets sur les mycoses de la peau ou des muqueuses. Son efficacité est démontrée lors d'atteintes de la muqueuse de la sphère ORL et du vagin. Elle est également associée au traitement de l'infection du tube digestif des nourrissons par *Monilia albicans* (Apimondia ;2001).

La propolis en extrait alcoolique possède également des effets sur *Alternaria alternata* et *Fusobacterium oxysporium* avec une sensibilité de *F. oxysporium* supérieure à *A. alternata* ($p < 0,01$). Des extraits à 2 ou 5% de propolis inhibent 100% de la croissance de *F. oxysporium* jusqu'à 7 jours d'incubation (Ozcan *et al.* 2004). A des concentrations minimales variant de 0,006 à 0,1 $\mu\text{g/mL}$, la propolis en solution inhibe la croissance de *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* et *Trichosporon spp* (Koç *et al* ;2011).

II.4.8-Action antiparasitaire :

L'action antiparasitaire de la propolis a été prouvée sur *Trypanosoma Giardia lamblia* (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) à des concentrations inférieures à 10 $\mu\text{g/mL}$. *Toxoplasma gondii* n'échappe pas au spectre

large de la propolis (la consommation de propolis durant la grossesse peut donc s'avérer utile pour des femmes non immunisées contre ce protozoaire responsable d'avortement et de malformations foetales, mais ne saurait remplacer le dépistage systématique des femmes séronégatives).

La propolis agirait sur la croissance du toxoplasme, l'empêchant de synthétiser ses protéines. Les principes actifs n'ont pas encore été identifiés. La propolis a également une action sur certains vers comme les genres *Ascaris*, *Taenia* et *Enterobius* (Apimondia ;2001).

II.4.9-Action antiallergique :

L'action antiallergique de la propolis vient en partie du fait de son activité antioxydante. En effet, chez des souris sensibilisées à l'ovalbumine, la présence de cet antigène provoque une augmentation des éosinophiles, des cytokines inflammatoires dans le liquide broncho-alvéolaire et une augmentation du taux sérique d'Ig E auparavant non présent. Cinq administrations intra-péritonéales de CAPE sont effectuées avant la dernière exposition à l'ovalbumine.

Il s'en est suivi une inhibition significative des réactions allergiques chez ces souris. La formation de réactifs oxygénés suivant l'inhalation d'ovalbumine diminuée après l'injection de CAPE met en avant le rôle antioxydant de la propolis dans ses propriétés antiallergiques (Jung *et al* ;2008). La chryisine, un flavonoïde de la propolis, possède également une action antiallergique.

En effet, des tests *in-vitro* et *in-vivo* ont montré qu'elle réduisait la libération d'histamine par les mastocytes et diminuait l'expression des gènes codant pour les cytokines inflammatoires. Elle atténue également l'anaphylaxie modulée par la présence d'Ig E (Bae *et al* ;2011).

II.4.10-Action détoxifiante :

La propolis défend le foie contre l'intoxication au paracétamol. A la dose de 25, 50 et 100 mg/kg, la propolis diminue l'activité de l'alanine aminotransférase et augmente le taux hépatique de glutathion (*in Apimondia* ;2001).

II.4.11-Effet radioprotecteur :

Benderli Cihan et Deniz (2011) ont étudié l'effet radioprotecteur, lié au pouvoir antioxydant de la propolis chez des rats. Les rats testés ont reçu des doses de 50 à 100 mg/kg/j de propolis. La première administration est réalisée localement sur les muqueuses buccales, juste avant l'irradiation à 18 Gy.

Ensuite, les rats reçoivent une application de propolis par jour pendant 7 jours. Le poids moyen des rats traités était plus élevée ($p < 0,001$), la mucosité orale plus réduite ($p < 0,001$) et l'oxydation significativement moins importante ($p < 0,001$). La propolis a montré un effet dose-dépendant sur la protection de la muqueuse orale chez le rat après irradiation de la tête et du cou.

II.4.12-Action analgésique-anesthésiante :

Les propriétés anesthésiques de la propolis sont puissantes (davantage que la cocaïne et la procaine dans une anesthésie de cornée) et sans effets secondaires (Donadieu ;2008).

Cette action anesthésique liée aux huiles volatiles est indépendante, comme la morphine, d'un mécanisme central (Apimondia ;2001). Injectée dans la queue de souris, (Kamburoğlu et Özen ;2011) ont montré qu'une solution aqueuse de propolis conférait une analgésie après un stimulus nociceptif (piqûre de la queue). Le temps de latence de la réaction après ce stimulus chez les souris testées était significativement plus élevé ($p < 0,001$) que chez les souris témoins. La propolis est indiquée contre les piqûres d'insectes et pourrait expliquer la relative immunité des apiculteurs (Apimondia ;2001).

II.4.13-Action cicatrisante et régénératrice :

La propolis accélère la régénération des tissus abîmés (pulpe dentaire, tissus hépatiques, osseux). L'action antioxydante des flavonoïdes est sans doute à l'origine de ses capacités de régénération, favorable à la restauration du système immunitaire. La présence d'acides phénoliques et de certains acides aminés (la proline entrant dans la synthèse du collagène, de l'élastine et de facteurs intervenant dans l'élasticité de la peau ; et l'arginine stimulant la division et donc le

renouvellement cellulaire) sont des acteurs incontestables de la cicatrisation et de la régénération des cellules (Pessolato *et al*;2011).

La propolis restructure les membranes capillaires cutanées et la néoformation vasculaire, améliore les processus métaboliques au niveau cellulaire et tissulaire, lutte contre l'hypoxie tissulaire, réactive les processus enzymatiques et aide à la reformation de la substance fondamentale (Domerego *et al* ;2009).

Une solution de propolis administrée oralement à des rats permet une régénération de la muqueuse gastrique ulcérée après application d'acide acétique à 100% (Belostotskiï ; 2009). Toujours dans le modèle rat, la propolis en pommade peut également favoriser grandement la cicatrisation des brûlures.

Dans une étude mettant en jeu des rats mâles de race Wistar albinos brûlés sur le dos au 3ème degré, il a été montré histologiquement que des applications journalières de crème à 50% de propolis amélioreraient significativement la cicatrisation ($p < 0,001$). Ces résultats comparés à un cicatrisant classique, le sulfadiazine d'argent, montrent une bien meilleure épithélialisation. Les différences sont montrées dès le 10ème jour. Au 21ème jour, l'épaisseur moyenne du tissu de granulation des rats testés est de 2,29 mm contre 1,52 mm pour les rats ayant reçu du sulfadiazine d'argent (Han *et al* ;2005).

II.4.14-Récapitulatif :

Tableau n° 04: Récapitulatif des propriétés thérapeutiques de la propolis.

action antioxydante	•CAPE, acide cafféique, acide cafféoylquinique, acide cinnamique et dérivés + Flavonoïdes
action anti-inflammatoire	•CAPE + Flavonoïdes + acide acétylsalicylique
action immunomodulatrice	•CAPE
action anticancéreuse	•CAPE + Flavonoïdes (artepilline C, quercetine...) + diterpènes
action antibactérienne	•CAPE, acide benzoïque, acide

	férulique, acide cinnamique, acides aromatiques + Galangine, Pinocembrine Flavonoïdes
action antivirale	•CAPE + Flavonoïdes (chrysine, kaempférol, férulate d'isopentyl) + naphthoquinones + Terpènes
action antifongique	•CAPE, acide cafféique + Flavonoïdes (galangine, kaempférol, pinocembrine)
action antiparasitaire	•Composés végétaux?
action antiallergique	•CAPE, Chrysine, Flavonoïdes
action détoxifiante	•Propriétés antioxydantes
effet radioprotecteur	•Propriétés antioxydantes
action analgésique-anesthésique	•Huiles volatiles
action cicatrisante-régénératrice	•Flavonoïdes + Acides phénoliques + Proline, arginine

II.5-Posologie et précautions d'emploi :

Une propolis de qualité doit contenir très peu d'impuretés, ne doit pas contenir de contaminant tels que des pesticides ou des antibiotiques, doit avoir une proportion faible en cire et élevée en résine ainsi qu'une teneur élevée en principes actifs. Une propolis de qualité doit également contenir une certaine quantité de polyphénols (au moins 21%) ou une concentration importante en flavonoïdes (au moins 11%) (Cari Laboratoire ;2007).

La propolis est retrouvée sous plusieurs formes : fraîche, micronisée ou extrait sec alcoolique, teinture ou bien encore en teinture alcoolique

Tableau n° 05 : Posologie de la propolis selon les différentes présentations (Donadieu Y ;2008)

Présentation de la propolis	Posologie
Propolis fraîche	3 grammes par jour
Poudre micronisée ou extrait sec alcoolique	3 x 100 à 200 milligrammes par jour
Teinture mère	3 x 50 gouttes par jour
Teinture alcoolique	3 x 30 gouttes par jour

De plus il est à noter qu'il existe un risque d'allergie croisée entre la propolis et le baume du tigre utilisé pour soulager les douleurs articulaires.



Chapitre III

La gelée royale

III La gelée royale

III.1-Définition :

La gelée royale est la nourriture exclusive des larves d'abeilles et ce jusqu'à leur troisième jour (figure n° 05). La gelée royale sera la nourriture de la reine pendant toute sa vie (Clément H ;2011).



Figure n° 05 : Larve entourée de gelée royale

La gelée royale est une substance nacréée blanchâtre au goût âcre. Elle est produite suite à la récolte de pollen et de nectar par les abeilles. Ces derniers seront transformés afin d'obtenir de la gelée royale par les sécrétions des glandes mandibulaires et hypopharyngiennes des abeilles ouvrières âgées de 5 à 15 jours nommées nourricières (La bible de l'apiculteur ;2013)..

III. 2-Récolte de la gelée royale :

La récolte de la gelée royale se fait trois jours après que l'apiculteur ait déposé les larves (La bible de l'apiculteur ;2013). Il extrait alors les cupules et les ramène à son laboratoire. De là il retire tout d'abord la cire entreposée au-dessus par les abeilles (figure n° 06).



Figure n° 06 : Producteur de gelée royale retirant l'excédent de cire

(Gelée royale info ;2012)

Ensuite à l'aide d'une pince il retire les larves puis extrait la gelée royale avec une pompe à vide. Celle-ci est ensuite entreposée dans des pots en verre aseptisés. Il ne faut surtout pas utiliser de bouchon ou de pot en métal, le pH de la gelée royale étant acide (compris entre 3 et 5).

Les pots en verre sont ensuite placés immédiatement au réfrigérateur à une température comprise entre +1 et +5°C ainsi qu'à l'abri de la lumière (La bible de

l'apiculteur ;2013). La date limite d'utilisation optimale après cette mise au réfrigérateur est de 18 mois.

III.3-Composition de la gelée royale :

Les différences entre les gelées sont beaucoup moins marquées que pour le miel. L'eau représente près de 70% du poids total . Le goût très acide de la gelée royale est dû à son pH avoisinant les 3-4. On retrouve les trois grands groupes de nutriments à savoir les glucides, lipides et protides dont la gelée royale est très riche qualitativement (D'après Bruneau ;2009) :

***Glucides**

On retrouve surtout le glucose et le fructose en proportions similaires (Mateescu [en ligne]) : Glucose (9,76%) ; Fructose (11,32%) ; Saccharose (0,94%).

***Protéines, peptides, acides-aminés :**

La gelée royale est très riche quantitativement et qualitativement en protéines et acides aminés . Environ 80% des protéines de la gelée royale sont représentées par un groupe de 5 protéines, les MRJP (Major Royal Jelly Proteins) dont la MRJP 1 qui est l'apalbumine (Mateescu [en ligne]). On en comptabilise au total (Han *et al* ;2011) mais il pourrait y en avoir plus de 200 (Feng *et al* ;2009). Les protéines n'ont pas de propriétés spéciales mais sont une source directement assimilable (Mateescu [en ligne]). On note également la présence d'une γ -Globuline (Hegazi ;2001b). La gelée royale possède tous les acides aminés essentiels et semi-essentiels.(D'après Apimondia ; 2001)

Les protéines de faible poids moléculaire et les peptides sont relativement importants. La royalsine, peptide aux propriétés antibactériennes en est la principale. Des analyses ont montré que la partie prépondérante des peptides et protéines de faible poids moléculaire provenait de coupures protéolytiques des MRJP. Ce sont principalement ces peptides qui sont biologiquement actifs (Mateescu [en ligne]).

***Corps gras :**

La gelée royale contient exclusivement des acides gras libres aux structures peu habituelles (80-90% du poids sec de la fraction lipidique). Les triglycérides et les diglycérides sont absents. (Mateescu [en ligne]). Le plus important est l'acide 10-hydroxy-trans-2-décénoïque (10H2DA), un acide gras qui participe pour beaucoup dans les activités de la gelée royale (Medvedevkhov *et al* ;2001). La teneur en 10H2DA de la gelée royale pure est comprise entre 1,98 et 6,37% (Hegazi ;2001b) avec une moyenne de 5,8% (Izuta *et al* ;2009). On retrouve d'autres acides gras similaires (Kodai *et al.* 2011 ; Mateescu [en ligne]) :

- Acide 9,10-dihydro-2E-décénoïque - Acide 3,9-dihydroxydécénoïque
 - Acide 4,10-dihydroxy-2E-décénoïque - Acide 3,11-dihydroxydodécénoïque
 - Acide 4,9-dihydroxy-2E-décénoïque - Acide 3,10-dihydroxydécénoïque
 - Acide 3-hydroxydécénoïque - Acide octanoïque
- Certains acides volatiles sont également présents. On retrouve aussi les acides adipiques, piméliques, subériques et le 24-méthylène-cholestérol. Lercker *et al.* (1982) ont identifié 31 acides organiques et 7 stérols, dont le cholestérol (*in* Mateescu [en ligne]).

Quelques lipides neutres et des hydrocarbures similaires à ceux de la cire complètent la fraction lipidique (Mateescu [en ligne]).

*** Minéraux :**

Riche en minéraux mais en quantité moindre que dans le pollen, la gelée royale a montré un panel important de substances minérales (Stocker *et al* ;2005) dont :

- Calcium, Fer, Potassium, Soufre, Magnésium, Phosphore, Sodium, Zinc, Cuivre, Manganèse
- Aluminium, Baryum, Strontium, Bismuth, Cadmium, Mercure, Plomb, Antimoine, Tellurium, Thallium, Tungstène, Etain, Chrome, Or, Nickel, Titanium, Vanadium, Cobalt, Molybdène en infimes quantités

*** Enzymes :**

Productions des glandes salivaires de la nourrice, la gelée royale comprend quelques enzymes dont la glucose-oxydase, un précurseur de l' α -glucosidase et la glucose déshydrogénase (Han *et al* ;2011).

***Vitamines :**

La gelée royale est très riche en vitamines du groupe B (tableau 07). C'est la source naturelle la plus riche en vitamine B5. Les vitamines liposolubles A, D, E et K sont présentes en quantités négligeables (Apimondia 2001).

Tableau n° 06: Teneurs moyennes en vitamines de la gelée royale

<i>vitamine</i>	<i>teneur ($\mu\text{g/g}$)</i>	<i>vitamine</i>	<i>teneur ($\mu\text{g/g}$)</i>
<i>B1</i>	1.5-7.4	<i>B7</i>	80-150
<i>B2</i>	5.3-10	<i>B8</i>	0.9-3.7
<i>B3</i>	60-15	<i>B9</i>	0.2
<i>B5</i>	65-200	<i>B12</i>	0.15
<i>B6</i>	2.2-10.2	<i>C</i>	12

D'après Hegazi 2001b

***Pigments :**

La gelée royale possède quelques flavonoïdes comme la catéchine et l'épicatéchine (Apimondia ; 2001).

***Autres :**

- Acétylcholine (jusqu'à 1 mg/g) (Domerego *et al* ;2009)
- Facteurs antibactériens (Domerego *et al* ;2009)
- Hormones sexuelles : oestradiol, testostérone, progestérone (Domerego *et al* ;2009)
- Facteurs hypoglycémiant et hyperglycémiant (Apimondia ;2001)
- Substances similaires aux citoquinines et gibberelines (Apimondia ; 2001)

- Gélatine : précurseur du collagène (Hegazi ; 2001b)
- Acides nucléiques : ADN et ARN (Hegazi ;2001b)
- Néoptérine (Hegazi ;2001b)

III. 4-Propriétés thérapeutiques et biologique de la gelée royale :

III. 4.1-Action revitalisante sur le métabolisme :

En Chine, la gelée royale est administrée en cas de non réponse immunologique des patients après des piqûres d'abeilles. Chez l'adulte, 500 mg/j augmente l'appétit et permet à l'organisme de se réhabituer à métaboliser (à manger et digérer). La gelée royale joue un rôle important dans les troubles digestifs des sujets très jeunes et âgés (Apimondia ;2001).

Une étude menée sur des rats montre que des injections de gelée royale quotidienne pendant 7 semaines augmentent la prise de poids et la résistance à la fatigue. La gelée royale stimule les surrénales et le métabolisme. Riche en acides nucléiques, elle aide l'organisme lors d'infections ou de maladies (Hegazi ;2001b). Par le biais de ses teneurs élevées en vitamines du groupe B et en acétylcholine, la gelée royale agit sur l'équilibre neuropsychique :

Le comportement devient moins dépressif et plus alerte, avec une meilleure résistance à l'angoisse. Ces effets sont aussi dus à l'effet bénéfique sur l'oxygénation des tissus et notamment du cerveau. La prise de gelée royale retarderait les effets du vieillissement et diminuerait les risques d'apparition de maladies dégénératives. Elle peut en plus de renforcer les capacités du système immunitaire, lutter contre les effets secondaires de certains médicaments. Elle possède une action revitalisante et stabilise l'état de santé surtout chez les sujets âgés (*in* Apimondia ;2001).

III. 4.2-Action antioxydante :

Ce seraient les composants polyphénoliques de la gelée royale qui seraient

responsables de son activité antioxydante (Liu *et al* ;2008) et non le 10H2DA (Nakajima *et al* ;2009). L'étude de Cavuşoğlu *et al.* (2009) a montré que des doses de 100 ou 250 mg/kg administrées oralement à des souris albinos ayant reçu des doses de cadmium à 2 mg/kg (induisant des dommages oxydatifs) faisaient croître le pouvoir réducteur des systèmes antioxydants. Autrement dit, la gelée royale prise oralement, a des effets protecteurs sur le stress oxydatif créé par le cadmium chez la souris.

L'activité antioxydante a été montrée également sur des cultures de *Saccharomyces cerevisiae*. Enrichi en gelée royale aux doses d'1, 2 et 5 g/L, le milieu de culture contenant les levures est soumis à diverses analyses. L'étude montre une diminution de l'oxydation intracellulaire dose-dépendante avec une croissance et un métabolisme des protéines augmentés (Jamnik *et al* ; 2007).

Selon Liu *et al.* (2008), l'activité antioxydante de la gelée royale est fonction de la date de récolte. Elle est maximale lorsque la larve a 24h d'âge.

III.4.3-Action immunostimulante :

La gelée royale possède une activité sur les organes hématopoïétiques. En raison de sa composition globale, elle est stimulante, tonifiante et euphorisante, ce qui génère une sensation de bien être. Les rendements physiques, sexuels et intellectuels se voient augmentés. Elle renforce le terrain dans la lutte contre les agressions et retarde le vieillissement en général, de la peau et des phanères en particulier (du fait de la teneur élevée en vitamine B5). La globuline et le 10H2DA de la gelée royale participeraient à cet effet (Hegazi ;2001b ; Apimondia 2001). ont testé l'action de la gelée royale sur le système immunitaire chez des souris. Sept jours après administration de gelée royale, les souris traitées ont montré un poids des noeuds lymphatiques et un nombre de lymphocytes périphériques plasmatiques plus élevés que chez les souris non traitées ($p < 0,05$).

La pulpe blanche de la rate était également plus importante ($p < 0,01$). La gelée royale a des propriétés immunostimulantes, immunomodulatrices, stimule la production d'anticorps et la prolifération cellulaire (*in* Hegazi ;2001b).

III.4.4-Action anticancéreuse :

La présence de 10H2DA confère à la gelée royale une activité antitumorale potentielle. Une étude portant sur la prise de gelée royale chez des enfants atteints de leucémie a mis en évidence une amélioration de l'état général avec une reprise de l'appétit et une prise de poids. Néanmoins, si l'action préventive de la gelée royale sur l'apparition de cancers semble prometteuse, cette activité reste à être démontrée (*in* Apimondia ;2001). Avant inoculation de cellules de carcinome mammaire et colique chez la souris, une injection intra-veineuse de gelée royale a permis d'inhiber ($p < 0,05$) la formation de métastase (Orsolíć *et al* ;2003). En réalité, le 10H2DA inhibe la néovascularisation qui se fait lors de phénomène néoplasique. Le facteur endothélial de croissance vasculaire et l'angiogénèse sont inhibés par cet acide (Izuta *et al* ; 2007).

III.4.5-Action antibactérienne :

C'est à Mc Clekey et Melampy que l'on doit la découverte des propriétés bactériostatiques et bactéricides de la gelée royale. Le principe bactéricide est actif contre les colibacilles (*Proteus* et *Escherichia coli*) et contre le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*). L'administration de gelée royale est aussi efficace lors de récupération après une cure d'antibiotique, surtout chez les sujets âgés. Dans ces cas, on observe généralement un épuisement de la flore intestinale et des perturbations du transit. L'hypothèse acceptée de ces effets antibactériens serait la présence de la γ -globuline et du 10h2DA.

D'autres substances non encore découvertes sont sûrement associées à l'effet antibactérien, comme la royalisine, qui inhibe les bactéries à Gram positif. Les flavonoïdes agiraient en tant que cofacteurs de l'activité antimicrobienne de la gelée royale (Apimondia ;2001 ; Mateescu [en ligne]). Boukraâ *et al.* (2009) ont montré une efficacité de la gelée royale sur *Staphylococcus*

aureus et *Escherichia coli* avec des concentrations minimales inhibitrices respectives de 1,7% et 2,2%.

Selon Hegazi (2001b), le potentiel bactéricide de la gelée royale permet d'obtenir une mort bactérienne en 6h pour *Staphylococcus aureus* et en 15min pour *Proteus vulgaris*.

La gelée royale a montré des effets inhibiteurs *in-vitro* sur plus de 150 bactéries, plusieurs champignons et virus dont (Mateescu [en ligne]) :

- *Micrococcus luteus*
- *Micrococcus varians*
- *Bacillus licheniformis*
- *Leuconostoc mesenteroïdes*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactococcus lactis ssp.*
- *Enterococcus faecalis*
- *Bacillus subtilis*
- *Erwinia carotovora*
- *Escherichia coli*

III.4.6-Action antivirale :

L'activité antivirale a été supposée lors de l'adjonction de gelée royale dans le traitement de l'hépatite et de la grippe. Si la gelée royale possède des vertus de stimulant non spécifique du système immunitaire, son action directe sur les virus n'a pas encore été démontrée. A forte dose, son action anti-virale est plus importante (Apimondia ;2001).

III.4.7-Action antifongique :

A des concentrations minimales allant de 0,06 à 1 µg/mL, une solution de gelée royale a une action inhibitrice sur *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* et *Trichosporon spp* (Koç *et al* ;2011).

III.4.8-Action anti-génotoxique :

Chez des souris albinos supplémentées oralement à la gelée royale à la dose de 100 ou 250 mg/kg et recevant du cadmium oralement à la dose de 2 mg/kg, les effets mutagènes de ce métal lourd sont supprimés significativement (p<0,05) par

rapport aux animaux ayant uniquement reçu du cadmium. Chez ces témoins, le nombre d'aberrations chromosomiques et de métaphases anormales sont significativement ($p < 0,05$) augmentés (Cavuşoğlu *et al* ; 2009).

Chez le hamster, une étude a montré l'action protectrice de la gelée royale contre les effets du 5-fluorouracil, un anticancéreux. Des inflammations de la muqueuse des poches jugales sont créées à l'aide d'applications de 5-fluorouracil accompagné d'abrasions.

Des applications de gelée royale à 3%, 10% et 30% sur les zones touchées ont significativement amélioré les capacités de cicatrisation avec un effet dose-dépendant. Ceci suggère que les applications de gelée royale sur les lésions buccales induites par la chimiothérapie pourraient entrer dans le cadre de leurs traitements (Suemaru *et al* ;2008).

III.4.9-Action cicatrisante :

Des ulcères gastriques sont provoqués chez des rats par administration orale d'acide acétique à 100%. Sept jours après induction des ulcères, les rats sont euthanasiés et autopsiés. Les sécrétions gastriques se sont avérées être diminuées et la taille des ulcères réduite par rapport aux témoins (Belostotskiï *et al* ;2009). Il s'est avéré que le 10H2DA induisait la production d'un facteur de croissance. Sa teneur en gélatine, proline et arginine renforce cette action (Koya-Miyata *et al* ;2004).

III.4.10-Propriétés oestrogéniques :

Comme il a été vu dans la composition de la gelée royale, celle-ci contient des hormones dont de l'estradiol. Pour cette raison de nombreux compléments alimentaires composés de gelée royale sont indiqués dans les troubles de la ménopause (Suzuki KM, Isohama Y, Maruyama H, Yamada Y, Narita Y, Ohta S, Araki Y, Miyata T, Mishima S ;2008). Bien qu'il n'y ait pas d'études à ce jour, la gelée royale de par cette composition en hormones, n'est pas recommandée chez les patients ayant un antécédent de cancer hormono-dépendant ou en traitement en cours.

III.4.11-Rôle dans la dermatite atopique :

La dermatite atopique est une dermatose chronique inflammatoire et prurigineuse qui alterne des phases de poussées et de rémanences. La dermatite atopique est également connue sous le nom d'eczéma atopique. Chez les personnes atteintes de dermatite atopique, il est retrouvé dans plus de la moitié des cas une mutation du gène codant pour la filaggrine.

La filaggrine est une protéine présente en très grande quantité dans la couche superficielle de l'épiderme produite par les kératinocytes. Son rôle dans la barrière cutanée est très important : elle évite l'entrée de bactéries, de champignons et d'allergène. De plus elle intervient dans la constitution de l'hydratation naturelle de la peau. Lorsque ce gène est muté, la barrière cutanée est moins efficace. Les allergènes peuvent alors pénétrer plus facilement au niveau cutané et entraîner l'activation des IgE.

Le traitement de fond de la dermatite atopique vise à utiliser des émoullients afin d'assurer et de restaurer le rôle de la barrière cutanée. Récemment le groupe pharmaceutique Pierre Fabre a isolé une molécule de la gelée royale, la 10H2DA. C'est un acide gras mono insaturé retrouvé dans les sécrétions mandibulaires de la reine. Pierre Fabre s'est intéressé à cette molécule et à ses effets sur la dermatite atopique. Ils ont notamment découvert que la **10H2DA pouvait augmenter la synthèse de filaggrine**. Suite à ces travaux 2 molécules issues de la synthèse du 10H2DA ont été brevetées (Duplan H, Questel E, Hernandez-Pigeon H, Galliano MF, Caruana A, Ceruti I, Ambonati M, Mejean C, Damour O, Castex-Rizzi N, Bessou-Touya S, Schmitt AM ;2011) :

- **la filaxerine** : elle est associée le 10H2DA obtenu par synthèse à l'huile d'onagre riche en Omega 6. Elle est retrouvée dans la gamme Exomega du laboratoire A-derma associée aux plantules d'avoine Rhealba. La gamme Exomega est indiquée dans la réduction des sécheresses des peaux à tendance atopique afin de reconstituer la barrière cutanée .

- **l'hydroxydecine** : elle est retrouvée dans le produit Ictyane HD du laboratoire DUCRAY. L'Ictyane HD est une crème émolliente qui aide à restaurer la barrière cutanée.



Chapitre IV

Le venin

IV. Le venin

IV.1-Mode d'action du venin d'abeille :

Lorsque qu'une abeille pique, les lancettes perforent la peau et les barbes permettent la fixation de l'abeille. Les muscles du sac à venin se contractent et libèrent le venin pendant une durée d'environ 30 à 60 secondes (Winston M. La biologie de l'abeille ;1993). En se retirant l'abeille tire sur son aiguillon qui arrache l'abdomen et entraîne la propre mort de l'abeille. Cela se produit surtout chez l'homme et l'animal. S'il s'agit d'un autre insecte piqué par l'abeille, cette dernière se retirera plus facilement grâce aux faibles résistances des tissus piqués et de ce fait ne mourra pas après avoir piqué.

IV.2-Récolte du venin d'abeille :

La récolte du venin est possible à grande échelle. Selon la méthode, la récolte du venin s'accompagne de la mort de l'abeille ou non. Le principe est le même mais le matériau diffère :

- Cadre parcouru de fils métalliques, avec un tissu en nylon tendu sur le cadre (Jean-Prost ;2005).
- Plaque de verre surmontée d'un fin treillis de fils métalliques (Apimondia ;2001).
- Treillis de caoutchouc traversé de fils métalliques (Domerego *et al* ; 2009).

Le cadre, ou la plaque, est placé devant l'entrée de la ruche. Les fils métalliques sont connectés à un potentiel de 20-30 V. Les abeilles qui se posent dessus reçoivent une décharge. Cette électrostimulation provoque un réflexe de piqûre. S'il s'agit de la plaque de verre, le venin est récolté directement dessus, sans que les abeilles n'aient à transpercer une matière (Cherbuliez ;2001a). S'il s'agit du cadre avec le tissu en nylon, les abeilles le piquent et injectent leur venin qui imbibe le nylon (Jean-Prost ;2005). Le dard reste accroché dedans et les ouvrières en meurent. En piquant, la phéromone d'alerte est diffusée ce qui démultiplie considérablement le nombre de piqûres.

La récolte peut être de 1g en une à deux heures, soit environ 10.000 piqûres d'ouvrière. Il est donc clair que la méthode qui laisse la vie sauve aux ouvrières est plus avantageuse pour le bien-être futur de la colonie. Cependant, les abeilles, excitées par la phéromone, deviennent ensuite très agressives et peuvent aller piquer jusqu'à une distance de 700 mètres aux alentours de la ruche. L'activité de la colonie est perturbée, les ouvrières ne travaillent plus pendant 3 à 6 heures, ce qui influence de façon péjorative la production de miel. Le venin récolté perd ses composés volatils. On le nomme alors apitoxine (Domerego *et al* ; 2009).

IV.3-Composition du venin d'abeille :

Le venin est translucide, liquide et contient de nombreux peptides, enzymes et amines. La composition du venin varie en fonction de 4 paramètres : le type de nectar consommé, le type de pollen consommé, l'âge de l'abeille et l'espèce (Cherbuliez ;2001a). Il contient 85% d'eau pour 15% de matière sèche

***Glucides :**

Les glucides représentent moins de 2% du poids sec. Ce sont surtout des sucres simples (Chen et Lariviere ;2010).

***Peptides :**

Le venin contient de nombreux peptides et protéines (Chen et Lariviere ;2010) : *par ordre alphabétique, % du poids sec*

- | | |
|---|----------------------|
| - Adolapine : 1% | - Apamine : 2-3% |
| - Cardiopeptide : 0,7% | - Méllitine : 40-60% |
| - Méllitine F : < 1% | - Minimine |
| - Peptide MCL (Mast Cell Lytic) | - Procamines A et B |
| - Proméllitine- Sécapine : < 1% | - Tertiapine : < 1% |
| - Peptide MCD (Mast Cell Degranulation) ou peptide 401 : 2-3% | |

*** Enzymes :**

De très nombreuses enzymes composent le venin d'abeille (Pecault 2002 ; Apimondia ;2001) : *par ordre alphabétique, % du poids sec*

- Estérases
- N-gly-pro-acryl-amidase
- Phospholipase A2 : 10-12%
- Glucidases
- Lipases
- Phosphatases acides
- Hyaluronidase : < 3%

*** Lipides :**

Essentiellement des phospholipides, ils représentent 4 à 5% du poids sec (Chen et Lariviere ;2010).

*** Amines biogènes :**

- Histamine : environ $217 \pm 10 \mu\text{g/mL}$
- Acétylcholine
- Dopamine
- GABA

*** Emissions odorantes :**

Le venin contient une multitude de substances volatiles, dont la phéromone d'attaque (Apimondia ;2001).

IV.4-Propriétés thérapeutiques et biologique du venin d'abeille :**IV.4.1-Action antioxydante :**

Le venin d'abeille a montré des capacités à neutraliser les radicaux libres, en particulier l'ion hydroxyle (*in* Yiangou *et al* ;1993).

IV.4.2-Action cortisone like :

Chez l'animal, la mellitine provoque une augmentation de la production d'ACTH par l'hypophyse, qui stimule à son tour les glandes surrénales : la libération de cortisol (corticostéroïde naturel anti-inflammatoire) augmente (Cherbuliez ; 2001b).

IV.4.3-Action anti-inflammatoire :

L'action anti-inflammatoire du venin d'abeille se manifeste à plusieurs niveaux (Cherbuliez ; 2001b) :

- La méllitine (et secondairement l'apamine) stimule indirectement la production de cortisol par les surrénales.
- Le peptide MCD inhibe la conversion de certains lipides de la cascade de l'acide arachidonique en prostaglandines, médiateurs de l'inflammation et de la douleur.
- Certains radicaux libres sont impliqués dans la réaction inflammatoire. Les propriétésantioxydantes du venin participent donc au pouvoir anti-inflammatoire.
- Il inhibe l'action de la COX et de la lipo-oxygénase.

Des rats ont reçu une injection de CFA (complete Freund's adjuvant) ce qui a pour but d'induire une inflammation des articulations. Un jour avant l'induction de l'arthrite, les rats testés ont reçu une injection de venin d'abeille. Dans ce groupe, l'oedème et la polyarthrite ont été inhibés. Des différences significatives concernant l'oedème et les clichés radiographiques ont été observées ($p < 0,01$). Durant 2 semaines, les signes cliniques observés chez les témoins ne se sont pas manifestés chez les rats traités (Lee *et al* ;2005). Une autre étude a également montré cet effet chez des lapins auxquels des complexes immuns sont injectés dans les articulations du genou. Les lapins sont ensuite soumis à une injection sous cutanée de venin à la dose de 1,2 µg/kg. L'inflammation, objectivée par la réduction du taux de leucocytes .

IV.4.4-Action immunostimulatrice :

Après injection, le venin agit comme antigène. L'organisme répond en mobilisant le système immunitaire qui réoriente les défenses vers une autre cible. On parle d'immunomodulation. Ce mécanisme serait à la base d'une des propriétés thérapeutiques du venin d'abeille (Apimondia ;2001). Cette action est retrouvée dans l'étude de Sayed *et al.* (2009). Des rats, infectés par une solution de 105 UFC/mL de *Staphylococcus aureus* issus de mammite bovine, ont reçu par piqûre du venin d'abeille. Après examen histopathologique, il s'est avéré que les tissus lymphatiques des rats traités étaient stimulés et que peu ou pas de lésions suppurées ont été mises en évidence dans les foies et les poumons des rats testés, contrairement aux rats témoins ($p < 0,01$).

IV.4.5-Action anticancéreuse :

Le venin d'abeille est cité comme ayant une action antitumorale *in-vitro* et *in-vivo*. Apoptose, nécrose et lyse cellulaire sont les mécanismes probables de l'action inhibitrice du venin (Liu *et al* ; 2002).

Liu *et al.* (2002) ont montré l'efficacité du venin sur les cellules K1735M2 de mélanome, ainsi que sur les cellules B16 de mélanome, tous deux d'origine murine. *In-vitro*, la prolifération tumorale des cellules de mélanome est inhibée avec une relation dose/temps et dose/effet. Cette inhibition a montré cytologiquement que la mitose de ces cellules s'était arrêtée à la phase G1 et que l'ADN était fragmenté, induisant par conséquent un effet apoptose-like. *In-vivo*, du venin a été injecté à la dose de 1, 3 ou 9 mg/kg à des souris inoculées 24h auparavant avec des cellules B16 de mélanome. Le développement de la tumeur s'est vu inhibé. Chez des souris, une injection intra-veineuse de venin d'abeille a été réalisée juste avant l'inoculation intraveineuse de cellules cancéreuses.

La formation de nodules tumoraux le liquide synovial avait diminué. Les propriétés de mobilité et de phagocytose des leucocytes n'ont pas montré d'altérations (Thomsen *et al* ;1984). pulmonaire a été réduit significativement ($p < 0,001$). Il n'a par contre pas eu d'effet similaire en injection sous-cutanée ; ce

qui montre que la voie d'administration joue également un rôle important (Orsolíć *et al*;2003).

IV.4.6-Action antibactérienne et antifongique :

La méllitine, et surtout la phospholipase A2 ont une action antibactérienne. La phospholipase A2 du venin d'abeille a montré une activité significative sur deux souches de *Burkholderia pseudomallei*. Elle possède un potentiel antibactérien élevée sur les bactéries à Gram négatif (Samy *et al* ;2006). La méllitine possède également une action antifongique (Apimondia ;2001).

IV.4.7-Action antivirale :

Baghian et Kousoulas (1993) ont montré que la méllitine inhibait la fusion de cellules causée par le virus de l'herpès simplex de type 1. De plus, une modification de la plaque d'adhésion cellulaire a été causée par la méllitine, empêchant le virus de s'adsorber et par conséquent de pénétrer dans la cellule. La méllitine a enfin la capacité d'inhiber l'activité de la pompe sodium/potassium de cellules infectées.

IV.4.8-Action antiallergique :

L'injection de venin ou d'apitoxine est utilisée chez les personnes allergiques aux venins d'Hyménoptères en vue de désensibilisation. Des protocoles de désensibilisation différents ont été mis en place (Cherbuliez ;2001c).

IV.4.9-Effet radio protecteur :

Dans les années 1960, des chercheurs ont travaillé sur l'effet du venin sur des animaux exposés à des doses fortes de radiations X. Leurs résultats ont mis en évidence une augmentation de la survie des animaux traités, imputable à la méllitine. De nombreux travaux ont confirmé par la suite ces observations (Christopher 1996 *in* Apimondia ;2001).

IV.4.10-Action analgésique et antipyrétique :

Grâce à ses propriétés immunostimulatrice, la modulation de la fonction des macrophages pourrait expliquer la diminution de l'inflammation et donc celle de la douleur (Christopher 1996 *in* Apimondia ; 2001). Au niveau du système nerveux central, la méllitine activerait les récepteurs opioïdes et augmenterait l'activité α 2-adrénergique. Une action sur la sérotonine est également suspectée (Son *et al* ;2007). L'adolapine agit directement dans la perception de la douleur et a des propriétés anti-pyrétiques (Cherbuliez ;2001).

IV.4.11-Action cicatrisante et régénérative :

Chez l'homme, certains cas de cicatrisation d'escarres ont été traités en utilisant du venin d'abeille en injection locale comme moyen de revascularisation des tissus nécrosés. Des essais aux Etats-Unis de traitement de dégénérescence maculaire (oeil) avec une solution de venin ont mis en évidence une efficacité rapide. Cependant, l'amélioration et le mécanisme d'action ne sont pas tout à fait connus (Apimondia ; 2001)



Conclusion

Conclusion :

La composition des produits de la ruche est très variée et change suivant l'origine des différents intervenants de leur fabrication : fleurs butinées, colonies d'abeille, influence de l'environnement.

Ainsi, ces produits présentent une certaine richesse en composants recherchés en thérapie humaine.

En effet, ceux-ci possèdent certaines propriétés utilisées par l'homme et l'animal: propriétés nutritionnelles, antibactériennes, anti-inflammatoires, stimulantes, cicatrisantes, antivirales, antifongiques, antalgiques ou encore détoxiquantes.

L'apithérapie s'est bien développée et est parvenue à s'imposer comme une thérapie alternative naturelle, dans une société qui recherche davantage de soins à base de produits naturels



Références
Bibliographiques

1. Abdel-Fattah NS, Nada OH. (2007) Effect of propolis versus metronidazole and their combined use in treatment of acute experimental giardiasis J. Egypt Soc. Parasitol. 37(2):691-710.
2. Adams CJ, Manley-Harris M, Molan PC. The origin of methylglyoxal in New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. Carbohydr Res. 2009 May;344(8):1050-3.
3. Adcock D. The effect of catalase on the inhibine and peroxyde values of various honey. J Apis Res.1962;1(1):38-40.
4. Akanmu MA, Echeverry ., Rivera F, and Dajas (2009). “Antioxidant and neuroprotective effects of Nigerian honey,” in Proceedings of the Nueroscience Meeting Planner, Washington, DC, USA.
5. Allen KL, Molan PC, and Reid GM (1991). A survey of the antibacterial activity of some New Zealand
6. Aloe magazine. Récolte de la propolis. [En ligne] 2011. <http://www.aloemagazine.com/propolis-abeille>, Chambre d’agriculture d’Alsace. Mémento de l’apiculteur. [En ligne] 2013.
7. Al-Waili NS, Haq A (2004). Effect of honey on antibody production against thymus-dependent and thymus-independent antigens in primary and secondary immune responses. J Med Food.7: 491-494.
8. Al-Waili NS. (2004) An alternative treatment for pityriasis versicolor, tinea cruris, tinea corporis and tinea faciei with topical application of honey, olive oil and beeswax mixture: an open pilot study Complement Ther Med. 12(1):45-47.
9. Andreanie E. Les secrets du miel. Larousse éditions. 2011 (119p).
10. Ansorge S., Reinhold D., Lendeckel U. (2003) Propolis and some of its constituents downregulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-beta1 production of human immune cells Z. Naturforsch C. 58(7-8):580-589.
11. Antibacterial mono- and sesquiterpene esters of benzoic acids from Iranian propolis Chemistry Central journal 2010 4:8.
12. Apimondia - standing commission of apitherapy (2001) Traité d’Apithérapie, La médecine par les abeilles [cédérom] v.1.01 PC-Mac Produit par Api-Ar International SA R Brussels. 2001 ISBN : 2-9600270-0-0.

- 13.** Attia WY., Gabrys MS., El-Shaikh KA., Othman GA. (2008) The anti-tumor effect of bee honey in Ehrlich ascite tumor model of mice is coincided with stimulation of the immune cells Egypt J.Immunol. 15(2):169-83.
- 14.** Avisse I. Grands traités des miels. Editons Le Sureau. 2014 (343p.).
- 15.** Bae Y., Lee S., Kim SH. (2011) Chrysin suppresses mast cell-mediated allergic inflammation: involvement of calcium, caspase-1 and nuclear factor- κ B Toxicol. Appl. Pharmacol. 254(1):56-64.
- 16.** Ballot-Flurin C. Miels et gelée royale : leur origine, leur nature, leur composition et leurs propriétés reconnues. Phytothérapie. 2009;7:87-90.
- 17.** Bang LM, Buntting C, Molan PC. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. J Altern Complement Med. 2003 Apr;9(2):267-73.
- 18.** Bansal V, Medhi B, Pandhi P. Honey (2005).A remedy rediscovered and its therapeutic utility ,Kathmandu Univ Med J.3:305-309.
- 19.** Belostotskiï NI., Kas'ianenko VI., Dubtsova EA., lazebnik LB. (2009) Influence of honey, royal jelly and propolis on accelerating acetate healing of experimental gastric ulcers in rats Eksp Klin Gastroenterol. (6):46-50.
- 20.** Belostotskiï NI., Kas'ianenko VI., Dubtsova EA., lazebnik LB. (2009) Influence of honey, royal jelly and propolis on accelerating acetate healing of experimental gastric ulcers in rats Eksp Klin Gastroenterol. (6):46-50.
- 21.** Belostotskiï NI., Kas'ianenko VI., Dubtsova EA., lazebnik LB. (2009) Influence of honey, royal jelly and propolis on accelerating acetate healing of experimental gastric ulcers in rats Eksp Klin Gastroenterol. (6):46-50.
- 22.** Benderli Cihan Y., Deniz K. (2011) Effect of propolis against radiation-induced oral mucositis in rats Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 21(1):32-41.
- 23.** Bogdanov S, Blumer P. Propriétés antibiotiques naturelles du miel. Revue Suisse d'apiculture. 2001; 98(3):107-114.
- 24.** Boukraâ L., Meslem A., Benhanifia M., Hammoudi SM. (2009) Synergistic effect of starch and royal jelly against Staphylococcus aureus and Escherichia coli J. Altern. Complement Med.15(7):755-757.

25. Bruneau E. (2009) Chapitre IX : Les produits de la ruche in Clément H. et al. Le Traité Rustica de l'apiculture Editions Rustica, Paris, 354-387.
26. Cai M, Shin BY, Kim DH, Park SJ, Park CS, Won do H et al (2011). "Neuroprotective effects of a traditional herbal prescription on transient cerebral global ischemia in gerbils" J Ethnopharmacol, 38(3):723-30.
27. Cavalcante D., de Oliveira P., Góis S., Soares A., Cardoso J., Padilha F., de Albuquerque R. (2011) Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats Braz. J. Otorhinolaryngol. 77(3):278-284.
28. Cavuşoğlu K., Yapar K., Yalçın E. (2009) Royal jelly (honey bee) is a potential antioxidant against cadmium-induced genotoxicity and oxidative stress in albino mice J. Med. Food. 12(6):1286-1292.
29. Cayet C. La propolis : hier et aujourd'hui. Thèse de pharmacie. Université de Picardie Jules Vernes. 2007 (81p.).
30. Chauvin R. Traité de biologie de l'abeille. Editions Masson. 1968(566p.).
31. Chen CN., Hsiao CJ., Lee SS., Guh JH., Chiang PC., Huang CC. Huang WJ. (2011) Chemical modification and anticancer effect of prenylated flavanones from Taiwanese propolis Nat. Prod, Res. Jul 27 Epub ahead of print.
32. Chen J., Lariviere WR. (2010) The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword Prog. Neurobiol. 92(2):151-183.
33. Chepulis LM., Starkey NJ, Waas JR, and Molan PC (2009). The effects of long-term honey, sucrose or sugar-free diets on memory and anxiety in rats. Physiology and Behavior. 97(3-4): 359–368.
34. Cherbuliez T. (2001c) Bee Venom Therapy – General Principles Part 2 in Apimondia (2001).
35. Chikaraishi Y., izuta H., Shimazawa M., Mishima M., Hara H. (2010) Angiostatic effects of Brazilian green propolis and its chemical constituents Mol. Nutr. Food Res. 54(4):566-575.
36. Clément H. Guide des miels. Dans Le traité rustica de l'apiculture. Editions Rustica. 2002 (p.464-519.).
37. Clément H. Le traité rustica de l'apiculture. Editions Rustica. 2011 (528p.).

- 38.** Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y, Kozer E, Pomeranz A, Efrat H. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):465-71.
- 39.** creatinine, monosaccharides and free amino acids. *Food Chem Toxic*. 25: 755-762.
- 40.** Domerego R. (2009) Chapitre X : Santé, bien-être, apithérapie in Clément H. et al. *Le Traité Rustica de l'apiculture* Editions Rustica, Paris, 390-417. Domerego R., Imbert G., Blanchard C. (2009) *Les remèdes de la ruche* Editions Alpens, Monaco, 95p.
- 41.** Donadiou Y. *La propolis*. Editions Dangles. 2008 (90p.).
- 42.** Duplan H, Questel E, Hernandez-Pigeon H, Galliano MF, Caruana A, Ceruti I, Ambonati M, Mejean C, Damour O, Castex-Rizzi N, Bessou-Touya S, Schmitt AM. Effects of Hydroxydecine(®) (10-hydroxy-2-decenoic acid) on skin barrier structure and function in vitro and clinical efficacy in the treatment of UV-induced xerosis. *Eur J Dermatol*. 2011 Nov;21(6):906-15.
- 43.** El-Arab AME., Girgis SM., Hegazi EM., El-Khalek ABA. (2006) Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice *BM Complementary Altern. Med*. 6(6).
- 44.** El-Hady FA., Hegazi AG. (2001c) Chemical composition of propolis in Apimondia (2001).
- 45.** Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS, Sirajudeen KNS., Salleh M.S. Gurtu S(2010). Antioxidant protection of Malaysian tualang honey in pancreas of normal and streptozotocin-induced diabetic rats, *Annales d'Endocrinologie*. 71: 291–296.
- 46.** Farseni AP., Aquino-Ferreira R., De Jong D., Bastos JK. Soares AEE. (2009) Affects of stingless bee and honey bee propolis on four species of bacteria *Genetics and Molecular Research* 8(2):635-640.
- 47.** Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, and Tansey MG (2009). "Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases?" *Molecular Neurodegeneration*.16(4):47.
- 48.** Gabrys J., Konecki J., Krol W., Scheller S., Shani J. (1986) Free amino acids in bee hive product (propolis) as identified and quantified gas-liquid chromatography *Pharmacol. Res. Commun* 18(6):513-518.

49. Gelée royale info. Les produits techniques. [En ligne] 2012. <http://www.geleeroyale-info.fr/une-roduction-technique>.
50. Grankvist K, Marklund SL, Taljedal IB (1981). CuZn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in pancreatic islets and other tissues in the mouse. *Biochem J.* 199:393–8.
51. Greten FR, Eckmann L, Greten TF et al (2004). IKK links inflammation and tumorigenesis in mouse model of colitis associated cancer. *Cell.* 118:285–296.
52. Hamzaoglu I, Saribeyoglu K, Durak H et al (2000). Protective covering of surgical wounds with honey
53. Han MC., Durmus AS., Karabulut E., Yaman I. (2005) Effects of Turkish propolis and silver sulfadiazine on burns wound healing in rats *Med. Vet.* 156(12):624-627.
54. Hegazi AG. (2001b) Biological activity of royal jelly in Apimondia (2001).
55. honeys. *J Pharm. Pharmacol.* 43: 817–822.
56. http://www.alsace.chambagri.fr/fileadmin/documents_alsace/INTERNET/elevage/flas_h_abeilles/Mement_de_lapiculteur_V1.1_janvier_2013.pdf.
57. <http://www.cari.be/medias/actuapi/actuapi30.pdf>
58. iftikhar F., Arshad M., Rasheed F., Amraiz D., Anwar P. gulfraz M. (2010) Effects of acacia honey on wound healing in various rat models *Phytother. Res.* 24(4):583-6.
59. impedes tumor implantation. *Arch Surg.* 135–142.
60. Izuta H., Narahara Y., Shimazawa M., Mishima S., Kondo S., Hara H. (2009) 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl Radical scavenging activity of bee products and their constituents determined by ESR *Biol. Pharm. Bull.* 32(12):1947-1951.
61. Jamnik P., Goranovic D., Raspor P. (2007) Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell *Exp, Gerontol.* 42(7):594-600.
62. Jean-Prost P. et LeConte (2005) Apiculture. Connaître l'abeille, conduire le rucher 7^{ème} édition, Tec & Doc Lavoisier, 698p.
63. Khiati B, Bacha S, Ahmed M, Aissat S, Meslem A and Djebli N (2013). Wound Care with Euphorbia Honey after Nucleation: A Case Report. *Clin Microbial.* 2:6.
64. Koç AN., Silici S., Kasap F., Hörmet-Oz HT., Mavus-Buldu H., Ercal BD. (2011) Antifungal activity of the honeybee products against *Candida* spp. And *Trichosporon* spp. *J. Med. Food* 14(1-2):128-34.

- 65.** Koya-Miyata S. et al. (2004) Identification of a Collagen production-promoting Factor from an Extract of Royal Jelly and its Possible Mechanism *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68(4):767-773.
- 66.** Kwakman PH, te Velde AA, de Boer L, et al. How honey kills bacteria. *Faseb J.* 2010 Jul;24(7):2576-82.
- 67.** Kwakman PH, Zaat SA. Antibacterial components of honey. *IUBMB Life.* 2012 Jan;64(1):48-55.
- 68.** Kwakman PH, Zaat SA. Antibacterial components of honey. *IUBMB Life.* 2012 Jan;64(1):48-55.
- 69.** Kwakman PHS., te Velde AA., de Boer L., Speijer D., Vandenbroucke-Grauls CMJE., Zaat.
- 70.** La bible de l'apiculteur. Editions Delachaux et Niestlé. 2013 (412p.).
- 71.** Lee JY., Kang SS., Kim JH., Bae CS., Choi SH. (2005) Inhibitory effect of whole bee venom in adjuvant-induced arthritis *In Vivo* 19(4):801-805.
- 72.** Liu JR., Yang YC. Shi LS., Peng CC. (2008) Antioxydant properties of royal jelly associated with larval age and time of harvest *J. Agri. Food Chem.* 56(23):11447-11452.
- 73.** Majtanova N, Vodrazkova E, Kurilova V, Horniackova M, Cernak M, Cernak A, Majtan J (2015), Complementary treatment of contact lens-induced corneal ulcer using honey: a case report. *Cont Lens*
- 74.** Marcucci MC. Et al. (2001) Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities *J. Ethnopharmacol.* 74(2):105-112.
- 75.** Mateescu C. (2001) Bee collected pollen – Medical applications in Apimondia (2001).
- 76.** Mavric E, Wittman S, Barth G, Henle T. Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *C. Mol Nutr Food Res.* 2008 Apr;52(4):483-9.
- 77.** Mishra R. N (2011). "Rasayan-the ayurvedic perspective Research .*Journal of Pharmaceutical, Biological*
- 78.** Mobarok Ali ATM, Al-Swayeh AO (1997). Natural honey prevents ethanol-induced increased vascular

- 79.** Molan PC, Russell KM. Non-Peroxide Antibacterial Activity in Some new Zealand Honeys. *Journal of Apicultural Research*. 1988;27(1):62-67.
- 80.** Molan PC., Allen KL. (1996) The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey *J. Pharm. Pharmacol.* 48(11):1206-1209.
- 81.** Monzote FL. et al. (2011) Activity of Cuban propolis extracts on *Leishmania amazonensis* and *Trichomonas vaginalis* *Nat. Prod. Commun.* 6(7):973-976.
- 82.** Mphande AN, Killowe C, Phalira S, Jones HW, Harrison WJ. Effects of honey and sugar dressings on wound healing. *J Wound Care*. 2007 Jul;16(7):317-9.
- 83.** Nakajima Y., Tsuruma K., Shimazawa M., Mishima S., Hara H. (2009) Comparison of bee products based on assays of antioxydant capacities *BMC Complementary Altern. Med.* 26;9:4.
- 84.** Orsatti CL. Sforcin JM. (2011) Propolis immunomodulatory activity on TLR-2 and TLR-4 expression by chronically stressed mice *Nat. Prod. Res.* 1:1-8.
- 85.** Orsi RO., Fernades A., Bankova V., Sforcin JM. (2011) The effects of Brazilian and Bulgarian propolis in-vitro against *Salmonella Typhi* and their synergism with antibiotics acting on the ribosome *Nat. Prod. Res.* 1:1-8.
- 86.** Oršolić N., Knezević A., Sver L., Terzić S., Hackenberger BK., Basić I. (2003) Influence of honey bee products on transplantable murine tumours *Vet. Comp. Oncol.* 14(4):216-226.
- 87.** Oryan A., Zaker SR. (1998) Effects of topical application of honey on cutaneous wound.healing in rabbits *J. Vet. Med.* 45(3):181-188.
- 88.** Oyefuga OH, Ajani EO, Salau BA, Agboola F, and Adebawo OO (2012). Honey consumption and its anti-ageing potency in white Wister albino rats. *Scholarly Journal of Biological Science.*1(2):15–19.
- 89.** Paulino N. et al. (2006) Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a Brazilian green propolis *Planta Med.* 2006 Aug;72(10):899-906.
- 90.** Pecault F. (2002) L'envenimation par les Hyménoptères Thèse de doctorat vétérinaire Université Paul-Sabatier Toulouse.
- 91.** permeability changes in the rat stomach. *J Ethnopharmacol.* 55:231–239.

- 92.** Pessolato AG., Martins DD., Ambrósio CE., Mançanares CA., de Carvalho AF. (2011) Propolis and amnion reepithelialise second-degree burns in rats *Burns*. 2011 Jul 6.
- 93.** Proceedings of the Western Pharmacological Society.54: 32–39.
- 94.** Reutersward A L (1987). Mutagenicity of pan-fried bovine tissues in relation to their content of creatine,
- 95.** Revue Abeilles et fleurs. Le botulisme et le miel. 1989, cahier n°742.
- 96.** Revue Actualités pharmaceutiques. Le miel, quel intérêt en cicatrisation. 2013, cahier n°131.
- 97.** SAJ. (2010) How honey kills bacteria *FASEB J*. 24(7):2576-82.
- 98.** Samy RP. et al. (2006) In-vitro antimicrobial activity of natural toxins and animal venoms tested against *Burkholderia pseudomallei* *BMC Infect. Dis*. 6:100.
- 99.** Sayed SM. et al. (2009) Immune defense of rats immunized with fennel honey, propolis and bee venom against induced staphylococcal infection *J. Med. Food*. 12(3):569-575.
- 100.** Senne A. (2010) Propolis Le trésor millénaire de santé et de beauté Edition du Palémon 5^{ème} édition, Saint-Evarvec, 125p.
- 101.** Shenoy R, Bialasiewicz A, Khandekar R, Al Barwani B, Al Belushi H (2009). Traditional medicine in Oman: its role in ophthalmology. *Middle East Afr J Ophthalmol*.16:92–96.
- 102.** Shimizu T. et al. (2011) Efficacy of brazilian propolis against Herpes Simplex virus type 1 infection in mice and their modes of antiherpetic efficacies *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Volume 2011, Article ID 976196, 9 p.
- 103.** Souza RM., de Souza MC., Patitucci ML. Silva JF. (2007) Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities and characterization of bioactive components of two Brazilian propolis samples using a pKa-guided fractionation *Z. Naturforsch C*. 62(11-12):801-807.
- 104.** Stocker A., Schramel P., kettrup A., Bengsch E. (2005) Trace and minerals elements in royal jelly and homeostatic effects *J. Trace Elem. Med. Biol*. 19(2-3):183-189.
- 105.** Suzuki KM, Isohama Y, Maruyama H, Yamada Y, Narita Y, Ohta S, Araki Y, Miyata T, Mishima S. Estrogenic activities of Fatty acids and a sterol isolated from royal jelly. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 Sep;5(3):295-302.

- 106.** Swellam T, Miyanaga N, Onozawa M et al (2003). Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: in vivo and in vitro studies. *Int J Urol.* 10:213–219.
- 107.** Thomsen P., Bjursten LM., Ahlstedt S., Bagge U., Björkstén B. (1984) Inhibitory effect of honey bee venom on immune complex mediated leukocyte migration into rabbit knee-joints *_Agents Actions* 14(5-6):662-666.
- 108.** Tomczak C. (2010) Utilisation du miel dans le traitement des plaies. Revue bibliographique Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon._Fournier R. ABC de l'apithérapie. Editions Grancher. 2009 (p.140.).
- 109.** Trucheva B., Todorov I., Ninova M., Najdenski H., Daneshmand A., Bankova V. (2010).
- 110.** tualang honey supplementation on glycemia, free radical scavenging enzymes and markers of oxidative stress in kidneys of normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Cardiol.*37:S45.
- 111.** Umthong S., Phuwapraisirisan P., Puthong S., Chanchao C. (2011) In vitro antiproliferative activity of partially purified *Trigona laeviceps* propolis from Thailand on human cancer cell lines *BMC Complementary and Alternative Medicine* 11:37.
- 112.** Van den Berg AJ. , Van den Worm E., Van Ufford HC., Halkes SB., Hoekstra MJ., Beukelman ,CJ. (2008) An in vitro examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey *J. Wound Care.* 17(4):172-174.
- 113.** Venitt S, Phillips DH (1995).The importance of environmental mutagens in human carcinogenesis and germline mutation. In *EnVironmental Mutagenesis*; Phillips, D., Venitt, S., Eds.; BIOS Scientific , Publishers Ltd.: Oxford, UK, 1995; 1-20.
- 114.** Vissière B. Pollinisation, apiculture et environnement. Dans *Le traité rustica de l'apiculture.* Editions Rustica. 2002 (p.122-152.).
- 115.** Wakabayashi K, Nagao M, Esumi H Sugimura T (1992). Food derived mutagens and carcinogens. *Cancer*
- 116.** Wang XH, Andrae L, Engeseth NJ (2002). Antimutagenic effect of various honeys and sugars against, Trp-p-1. *J Agric Food Chem.*50:6923–6928.
- 117.** Waring C, Waring A. Abeilles tout savoir sur l'apiculture. Artemis éditions. 2012 (179p.).

- 118.**White JW, Subers MH. Studies on Honey Inhibine. 2. A Chemical Assay. Journal of Apicultural research.1963;2(2):93-100.
- 119.**Winston M. La biologie de l'abeille. Editions Nauwelaerts et Frison-Roche. 1993 (276p.).
- 120.**Yamaizumi Z, Shiomi T, Kasai H, Nishimura S, Takahashi Y, Nagao M, Sugimura T (1980). Detection of potent mutagens, Trp-p1 and Trp-p-2, in broiled fish. Cancer Lett. 9: 75-83.
- 121.**Yang H., Dong Y., Du H., Shi H., Peng Y., Li X. (2011) Antioxidant compounds from propolis collected in Anhui, China Molecules. 16(4):3444-3455.
- 122.**Yeaman MR, Yount NY. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. Pharmacological reviews. 2003 Mar;55(1):27-5.
- 123.**Yiangou M., Konidaris C., Victoratos P., Hadjipetrou-Kourounakis L. (1993) Modulation of α 1-acid glycoprotein (AGP) gene induction following honey bee venom administration to adjuvant arthritic (AA) rats; possible role of AGP on AA development Clin. Exp. Immunol. (94):156-162.
- 124.**Zàrraga-Galindo N, Vergara-Aragon P, Rosales-Meléndez S, Ibarra-Guerrero P, Domínguez-Marrufo LE, Oviedo-García RE et al(2011). Effects of bee products on pentylenetetrazole-induced seizures in the rat.
- 125.**Zeina B., Othman O., al-Assad S. (1996) Effect of honey versus thyme on Rubella virus survival in vitro J. Altern. Complement Med. 2(3):345-348.
- 126.**Zeina B., Zohra BI., al-Assad S. (1997) The effects of honey on Leishmania parasites: an in vitro study Trop. Doct. 27(1):36-38.

