République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Echahid Echeikh Larbi Tébessi –Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Sciences biologiques

Option : Biologie moléculaire et cellulaire

Par :

Melle. ABIDAT Rihab **Melle. CHABBI Salsabil**

Intitulé :

Activité antibactérienne de l'éxtrait acétonique et éthanolique de propolis sur des *Staphylococcus aureus* isolés de différentes localisation infectieuses

Devant le jury

Pr. Rouabhi Rachid	**Professeur**	**Université de Tébessa**	**Président**
Dr. Azizi Nassima	**M.C.B**	**Université de Tébessa**	**Examinatrice**
Dr. Bouguerra Nadia	**M.C.B**	**Université de Tébessa**	**Rapporteur**
Pr. Djabri Belgacem	**Professeur**	**Université de Tébessa**	**Co-Rapporteur**

Date de soutenance : 12/06/2025


بسم الله الرحمن الرحيم


يخرج من بطونها شراب مختلف ألوانه
فيه شفاء للناس
إن في ذلك لآية لقوم يتفكرون
bsaeed_s

Remerciements

On tient avant tout à remercier le bon Dieu le tout puissant qui nous a donné la force, la santé

et la patience afin d'accomplir ce modeste travail.

Nous remercions sincèrement ***Dr BOUGUERRA NADIA*** *(Maître de conférences B au Département de Biologie appliquée, Université de Tébessa) chère promotrice pour ses précieux conseils et son aide dans la réalisation de ce travail. Merci à sa disponibilité, sa patience, son soutien moral ses conseils pertinents qui ont été pour nous un solide repère et réconfort dans tous les moments.*

Nous adressons également nos remerciements à notre co- encadreur ***Pr DJABRI Belgacem*** *(Professeur au Département de Biologie appliquée, Université de Tébessa).*

Nous tenons à remercier ***Pr ROUABHI RACHID*** *(Professeur au Département de Biologie appliquée, Université de Tébessa) d'avoir fait l'honneur d'accepter d'être Président du Jury.*

Nos vifs remerciements vont à ***Dr. AZIZI NASSIMA*** *(Maître de conférences B au Département de Biologie appliquée, Université de Tébessa) pour avoir accepté d'examiner ce modeste travail.*

Nos remerciements les plus sincères à tous nos enseignants du département de biologie de l'université de Tébessa pour leurs compétences et expertises.
Merci spécial pour nos collègues et amis et les techniciennes du laboratoire pour leur aide continu au cours de la réalisation pratique de ce travail.
Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Dédicace

Je remercie Allah Tout-Puissant en premier et en dernier, grâce à qui j'ai accompli ce travail.

Je voudrais consacrer ce travail :

À ma chère mère et à mon cher père, vous avez toujours été ma source d'inspiration et je suis vos traces. Merci beaucoup pour tout ce que vous m'avez apporté.

À mes frères qui ont été mon lien inépuisable tout au long de ce parcours académique, je demande à Dieu de perpétuer votre présence à mes côtés.

À mon amie Salsabil, dont la présence, le soutien et les mots bienveillants ont été d'un grand réconfort tout au long de ce parcours. Je te remercie sincèrement pour ces moments précieux partagés, ton écoute et ton amitié inestimable.À tous mes amis rencontrés au cours de mon parcours universitaire

Un grand merci au Dr Boukoucha-bouguerra Nadia pour le soutien et les encouragements

Enfin je voudrais remercier tous mes amis et tous ceux que j'aime et qui m'aime, toute ma famille.

Rihab. A

الإهداء

(وَآخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

إلى العزيز الذي حملت إسمه فخرا أبـــــــي

اليوم و أنا أحتفل بتخرجي قلبي مليء بمشاعر لا يمكن وصفها بالكلمات,هناك فرحة عميقة داخلي و لكن الحزن يطغى عليها لأنك لست هنا لتكون جزءا من هذه اللحظة . كنت دائما الشخص الذي يؤمن بي في اوقات شكي و توجيهاتك كانت الأمل الذي يضيء طريقي .

أبـــي كم تمنيت ان تكون هنا اليوم لترى ثمرة تعبك معي لترى كيف تحققت أحلامك التي كنت تسعى لتحقيقها لي و لكن رغم غيابك أنا متأكدة أنك الآن فخور بي و أنت تراقبني من مكان أفضل.

رحمك الله و أسكنك فسيح جنانه و بارك فيك كما باركتني طوال حياتي , لن أنسى يوما ما قدمته لي و سأضل أذكرك في كل نجاح و كل خطوة أقدم عليها

إلى من آنست وحشتي و خففت آلامي أمـــــي

إلى من كانت لي قلبا يحتويني و يخفي عني الآلام و ملاذا أجد فيه طمأنينتي و أستمد منه صمودي و ثباتي شكرا لأنك كنت لي اليد التي كانت تمتد إلي دائما **شكرا يا أعظم وأحن أم**

إلى إخوتي الأعزاء محمد , قاسم
الذين كانوا عمادي الثابت ورابطتي التي لا تنفد طوال هذا المسار الأكاديمي، أهديكم جزءًا كبيرًا من هذا النجاح.
وأدعو الله أن يديم وجودكم الثمين إلى جانبي، وأن يرزقكم السعادة والنجاح الذي تستحقونه.

إلى صديقتي و أختي رحاب

ها قد وصلنا معًا إلى خط النهاية، بعد سنوات من الجدّ والتعب والسهر، سنوات جمعتنا فيها لحظات لا تُنسى، من ضحكٍ وبكاء، من خوفٍ وأمل، من اختبارات ومشاريع وحتى لحظات اليأس التي تجاوزناها معًا

أشكرك من أعماق قلبي على دعمك، على وجودك بجانبي، على كلماتك التي كانت ترفعني كلما تعبت، وعلى صداقتك التي كانت لي عونًا ودفئًا في كل الظروف.

نجاحي اليوم لا يكتمل إلا بوجودك، ففرحتي هي فرحتك، وهذا الإنجاز هو إنجازنا معًا.

دمتِ لي أختًا وصديقةً ما حييت، وكل تخرّج وأنتِ بخير

إلى أستاذتي المشرفة الدكتورة **(بوقرة نادية)** شكرا لك للاستماع والإرشاد و التوجيه لوجودك و حضورك الدائم.
وأخيرا إلى كل من أعطاني يد العون من قريب أو بعيد في هذا المشوار.

شابـــي سلسبـــيل

Résumé

La résistance des *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques représente un probleme majeur de santé publique a l'echelle mondiale. Face à cette problématique croissante, le développement de nouvelles molecules antimicrobiennes alternatives est devenu une obligation . Dans cette optique, la présente étude a été conduite dans le but d'évaluer l'activité antibactérienne des deux extraits éthanolique et acétonique de propolis collectée a partir de la wilaya de Skikda (Algerie) vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* isolées à partir des infections d'origine humaine.

L'evaluation du rendement de l'extraction de la propolis par macération était meilleur en utilisant le solvant acétonique que celui éthanolique avec des valeurs enregistrées de 20,266% et de 12,40 %respectivement. L'appreciation de l'activité antibactérienne a été réalisée par la méthode des puits en gélose, en testant une série de concentrations décroissantes (10 , 5 , 2,5 et 1,25 mg/ml)vis a vis des différentes isolats de *Staphylococcus aureus*. Les résultats obtenus ont montré une meilleure activité inhibitrice de l'extrait acétonique que celui éthanolique, variable selon la concentration appliquée, qualifiée de bonne (>10 mm et ≤15 mm), très bonne (>15 mm et ≤20 mm) et même excellente (>20 mm) ,enregistrée avec les deux extraits ethanolique et acetonique.

Par ailleurs, l'evaluation comparative du potentiel antibacterien des deux extraits face à des profils de résistance aux antibiotiques variés de *Staphylococcus aureus* a montré des niveaux d'activité prometteurs des deux extraits, parfois comparables, voire supérieurs, à ceux des antibiotiques testés, confirmant leur potentiel en tant qu'agents antimicrobiens naturels.

Ces résultats suggèrent que les extraits éthanolique et acétonique de propolis pourraient constituer une source intéressante de composés bioactifs à visée thérapeutique, notamment dans la lutte contre les infections à *Staphylococcus aureus*, y compris les souches multirésistantes.

Mots-clés : *Staphylococcus aureus*, Propolis, extrait éthanolique, extrait acétonique, rendement, activité antibactérienne.

Abstract

The antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* represents a major public health on worldwide. In response to this growing issue, the development of alternative antimicrobial compounds have become essential. In this context, the present study was conducted to evaluate the antibacterial activity of two extracts of propolis ethanolic and acetonic collected from Skikda (Algeria) against *Staphylococcus aureus* strains isolated from human infections.

The extraction yield of propolis by maceration was found to be superior with acetone 12.40% than with ethanol20,266%. The antibacterial activity was evaluated using the agar well diffusion method, with a range of decreasing concentrations (10 , 5 , 2,5 et 1,25 mg/ml) tested against various isolates. The results demonstrated a stronger inhibitory effect of the acetonic extract compared to the ethanolic one, with efficacy depending on the concentration. The inhibition zones were categorized as good (>10 mm and ≤15 mm), very good (>15 mm and ≤20 mm), and excellent (>20 mm), with both extracts producing these effects.

Furthermore, a comparative evaluation of the antibacterial potential of the two extracts against antibiotic-resistant profiles of *Staphylococcus aureus* revealed promising activity levels, in some cases comparable to or even exceeding those of conventional antibiotics. This highlights their potential as natural antimicrobial agents.

These findings suggest that both ethanolic and acetonic propolis extracts may serve as valuable sources of bioactive compounds for therapeutic use, particularly in the fight against *Staphylococcus aureus* infections, including multidrug-resistant strains.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, propolis, ethanolic extract, acetonic extract, yield, antibacterial activity.

ملخص

تشكل مقاومة *Staphylococcus aureus* للمضادات الحيوية مشكلة صحية عامة خطيرة على المستوى العالمي. وفي ظل هذا التحدي المتزايد، أصبح من الضروري تطوير جزيئات بديلة مضادة للميكروبات . وفي هذا السياق، أُجريت هذه الدراسة بهدف تقييم الفعالية المضادة للبكتيريا لمستخلصين من صمغ النحل (البروبوليس)، أحدهما إيثانولي والآخر أسيتوني، تم جمعهما من ولاية سكيكدة (الجزائر)، ضد عزلات من *Staphylococcus aureus*مصدرها إصابات بشرية.

أظهرت نتائج تقييم مردودية استخلاص البروبوليس بطريقة النقع أن المستخلص الأسيتوني أظهر مردودية أعلى 12.40% مقارنة بالمستخلص الإيثانولي 20.266%. وتم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا باستخدام طريقة الأوساط الزراعية المثقوبة، مع اختبار سلسلة من التراكيز التنازلية (10, 5 , 2.5 و 1,25 مغ/مل) ضد مختلف العزلات. وأظهرت النتائج فعالية مثبطة أعلى للمستخلص الأسيتوني مقارنة بالإيثانولي، وقد تفاوتت هذه الفعالية حسب التركيز، حيث تم تصنيف مناطق التثبيط إلى: جيدة 10<) ملم و≤15 ملم)، جيدة جداً 15<) ملم و≤20 ملم)، وممتازة 20<) ملم)، وسُجلت هذه النتائج باستخدام كلا المستخلصين.

من جهة أخرى، أظهر التقييم المقارن للفعالية المضادة للبكتيريا لكلا المستخلصين، في مواجهة أنماط مقاومة مختلفة من *Staphylococcus aureus*، نتائج واعدة؛ حيث كانت فعالية بعض المستخلصات مماثلة أو حتى أعلى من بعض المضادات الحيوية المستخدمة، مما يؤكد إمكانيتها كمضادات طبيعية.

تشير هذه النتائج إلى أن مستخلصات البروبوليس الإيثانولية والأسيتونية قد تُشكل مصدراً واعداً للمركبات النشطة بيولوجياً ذات الاستخدام العلاجي، خاصة في مكافحة العدوى الناتجة عن *Staphylococcus aureus*، بما في ذلك السلالات المقاومة المتعددة.

الكلمات المفتاحية : *Staphylococcus aureus*، البروبوليس، المستخلص الإيثانولي، المستخلص الأسيتوني، المردودية، النشاط المضاد للبكتيريا.

TABLE DES MATIÈRES

Remerciement

Dédicace

ملخص

Abstract Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Table des matières

I. INTRODUCTION

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Staphylocoques et pathologies infectieuse

1. Historique....6
2. Classification....7
3. Habitat....7
4. Caractères bactériologiques....8
   4.1. Morphologie et caractères culturaux....8
   4.2. Caractères biochimiques....10
5. Facteurs de virulence et physiopathologie....10
   5.1. *Staphylococcus aureus*....10
      5.1.1. Expression des déterminants de la virulence chez *S. aureus*....10
      5.1.2. Facteurs de surface cellulaire....11
      5.1.3. Facteurs sécréter(exotoxines)....11
      5.1.4. Superantigènes....11
      5.1.5. Toxines cytolytiques (formant des pores)....12
   5.2. *Staphylococcus epidermidis*....12
   5.3. *Staphylococcus Saprophyticus*....13
6. Pathologie infectieuse liées à *Staphylococcus aureus*....13
   6.1. Infections suppuratives et profondes....13
   6.2. Infections superficielles cutanéo-muqueuses....14
   6.3. Infections du tractus respiratoire....14
   6.4. Infections urinaires....14

6.5. Infections à *S. aureus* du système nerveux central 14
6.6. Infections à *S. aureus* du système cardiovasculaire 15
6.7. Toxi-infections alimentaires à *S. aureus* 15
7. Résistance aux antibiotiques 15
7.1. Evolution de la résistance des *Staphylococcus* aux antibiotiques 15
7.2. Mécanismes de résistance des staphylocoques aux antibiotiques 15
7.2.1. Mécanismes de résistance aux bêtalactamines 15
7.2.2. Mécanismes de résistance aux tétracyclines 16
7.2.3. Mécanismes de résistance aux macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS) 16
7.2.4. Mécanismes de résistance aux aminosides 16
7.2.5. Mécanismes de résistance aux fluoroquinolones 17
7.2.6. Mécanismes de résistance aux quinolones 17
Chapitre II *:* **Propolis et molécules bioactifs**
1. Introduction 19
2. Sources des molécules bioactifs 19
2.1. Les molécules bioactifs d'origine végétale 19
2.2. Les molécules bioactifs d'origine microbienne 20
2.3. Les molécules bioactifs d'origine animale 20
3. La propolis 21
3.1. Historique 21
3.2. Origine et composition chimique de la peopolis 21
3.2.1. Origine animal 21
3.2.2. Origine végétale 21
3.2.3. Origine algérienne 22
3.2.4. Composition chimique 22
3.3. Méthodes de récolte de propolis 23
3.3.1. Par l'abeille 23
3.3.2. Par l'homme 24
3.4. Propriétés physico-chimiques de la propolis 25
3.5. Utilisation de propolis 26
3.5.1. Utilisation de la propolis par l'abeille 26
3.5.2. Utilisation de la propolis par l'homme 26
3.6. Toxicité 28

3.7. Conservation 28
3.8. Propriétés antimicrobiennes et autres activités biologiques de la propolis …….29

PARTIE EXPERIMENTALE

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Cadre et objectifs de l'étude 35
2. Matériel 35
2.1. Récolte de la propolis 35
2.1.1. Région de la récolte 36
2.2. Isolats bactériens 36
2.3. Solvants 37
2.4. Milieux de culture 37
2.5. Appareillages 37
2.6. Verreries et petits consommables 39
2.7. Disques d'antibiotiques antistahylococcique 39
3. Méthodes 40
3.1. Extraction des substances bioactives à partir de la propolis 40
3.1.1. Protocole d'extraction 40
3.1.1.1. Extraction éthanolique absolu 40
3.1.1.2. Extraction acétonique 41
3.2. Calcul du rendement de l'extraction 41
3.3. Conservation des souches 41
3.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne des différents extraits 42
3.4.1. Récupération des souches conservées et préparation de la suspension bactérienne 42
3.4.2. Préparation des solutions mères et différentes dilutions d'extraits 42
3.5. Activité antibactérienne de l'extrait par méthode des puits 43
3.6. Lecture et interprétation des résultats 44
3.7. Étude de la sensibilité des souches bactériennes des Staphylocoques aux antibiotiques 44
3.8. Lecture et interprétation des résultats de l'antibiogramme des différents souches testés 45

III. Résultats

1. Extraction des substances bioactives du propolis par différents solvants 47
1.2. Rendement de l'extraction par les deux solvants 47

2. Récupération des souches bactériennes…….47
3.Activité antibactérienne des différents extraits…….48
3.1. Activité antibactérienne observé avec l'extrait Ethanolique de la propolis 48
3.2. Activité antibactérienne observé avec l'extrait acetonique de la propolis…… . 49
4. Etude comparative de l'activité des extraits et des antibiotiques.....50
4.1. Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques…….51
5. Résultats de la détermination des profils de sensibilités aux antibiotiques.....52
IV. Discussion
V. Conclusion Et Perspectives
VI . References
Bibliographique
Annexes

LISTE DES FIGURES

N° Tab	Titres	Pages
01	Chronologie des avancées scientifiques sur Staphylococcus aureus, de sa découverte aux essais cliniques	**06**
02	*Staphylococcus aureus visualisé en microscopie électronique*	**08**
03	*Aspect de Staphylococcus aureus (a) : microscope optique ×100 ; (b) : microscopie électronique X 20000)*	**09**
04	Les facteurs de virulences chez Staphylococcus aureus	**12**
05	Composition chimique de la propolis	**23**
06	Récolte de propolis par grattage des cadres	**24**
07	Grilles de collecte de la propolis a : inox ; b : plastique	**25**
08	A ; Diméthylsulfoxyde (DMSO) , B : Ethanol absolu (95-97 %), Acétone absolu (100 %)	**37**
09	Milieux de culture ,Gélose nutritif, Muller Hinton , Chapman	**37**
10	Évaporateur rotatif	**39**
11	Disques des antibiotiques	**40**
12	Différentes étapes d'éxtraction ; A : Macération , B : Filtration , C : Evaporation	**40**
13	Différentes étapes de conservation des souches bactérienne collectées	**41**
14	Différentes étapes de récupération des souches bactérienne conservées	**42**
15	Préparation des solutions mères et différentes dilutions des extraits	**42**
16	Différentes étapes de préparation des suspensions bactérienne ; A :Préparation de la suspension, B : Suspension bactérienne, C : Ecouvillonnage	**43**
17	Application des différents extraits à différentes dilutions dans les puits	**43**
18	Application des disques d'antibiotiques antistaphilococcique	**45**
19	Aspect macroscopique des extraits préparées	**47**
20	Souches des Staphylococcus aureus utilisées	**48**
21	Activité antibactérienne de l'extrait éthanolique absolu de propolis	**48**
22	Zones d'inhibition de l'extrait éthanolique absolu de propolis sur quelques souches testées	**49**

23	Activité antibactérienne de l'extrait acétonique de la propolis	**49**
24	Zones d'inhibition de l'extrait acétonique absolu de propolis sur quelques souches testées	**50**
25	Activité antibactérienne des antibiotiques vis-à-vis des souches testées	**51**
26	validation des tests Zones d'inhibition des antibiotiques enregistrees avec *Staphylococcus aureus*	**52**
27	validation des tests	**52**

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titres	Page
01	Classification générale du genre *Staphylococcus*	**07**
02	Présentation de la matière première la propolis	**36**
03	Isolats des *S. aureus* collectés à partir des différentes localisations Infectieuses.	**36**
04	Type d'inhibition en fonction des diamètres de la zone d'inhibition	**44**
05	Table d'interprétation des diamètres des zones d'inhibition enregistrer avec différents antibiotiques.	**45**
06	Caractéristiques organoleptiques de différents extraits (Ethanolique et acétonique).	**47**
07	Rendement des extraits de propolis	**47**
08	Profils de sensibilité des souches bactérienne aux antibiotiques et aux extraits bioactifs	**50**
09	Détermination du diamètre de la zone d'inhibition (mm) des antibiotiques vis-à-vis les différentes souches testes de *Staphylococcus aureus*	**5**1

LISTES DES ABRÉVIATIONS

S. aureus	*Staphylococcus aureus.*
S. Epidermidis	*Staphylococcus epidermidis.*
S. Saprophyticus	*Staphylococcus Saprophyticus.*
SARM	*Staphylococcus aureus* méticilline résistante.
SASM	*Staphylococcus aureus* méticilline sensible.
ANTB	Antibiotique.
MO	Micro-onde.
NRPS	Non Ribosomal Peptides Synthétase.
HDA	Acide hydroxy-décénoïque .
SOS	Save Our Souls.
SOD	Superoxyde dismutase.
GPx	Glutathion peroxydase.
CAT	Catalase**.**
SARS	Syndrome respiratoire aigu sévère.
MRJP	Major royal jelly proteins.
AGPI	Acides gras polyinsaturés.

Introduction

I. INTRODUCTION

Les infections bactériennes représentent une menace majeure pour la santé publique, exacerbée par l'émergence croissante de souches résistantes aux antibiotiques **(WHO, 2014)**. Parmi les bactéries pathogènes les plus préoccupantes, *Staphylococcus aureus* occupe une place centrale en raison de sa capacité à provoquer une large gamme d'infections, allant des affections cutanées bénignes aux infections invasives telles que l'endocardite, l'ostéomyélite et la septicémie **(Lowy, 1998 ; Humphreys, 2012)**.

L'une des principales préoccupations associées à *Staphylococcus aureus* est son adaptation aux pressions antibiotiques, entraînant l'apparition de souches résistantes, notamment *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (*SARM*). Depuis sa première détection dans les années 1960, le *SARM* s'est propagé à l'échelle mondiale et est devenu une cause majeure d'infections nosocomiales et communautaires **(Mediavilla *et al*., 2012 ; Lakhundi & Zhang, 2018)**. Cette résistance limite considérablement les options thérapeutiques, rendant les infections plus difficiles à traiter et augmentant les taux de morbidité et de mortalité **(Algammal *et al*., 2020).** Face à cette crise, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé la résistance aux antibiotiques parmi les principales menaces sanitaires du XXIe siècle **(WHO, 2014).**

Dans ce contexte, la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques est devenue une priorité. Les molécules bioactives d'origine naturelle constituent une source précieuse de composés aux propriétés antimicrobiennes. Parmi celles-ci, la propolis, un produit apicole aux multiples vertus biologiques, suscite un intérêt croissant. Issue des résines végétales collectées par les abeilles et enrichie par leurs sécrétions enzymatiques, la propolis est particulièrement riche en flavonoïdes et en composés phénoliques, qui lui confèrent une activité antibactérienne, antifongique et anti-inflammatoire démontrée **(Castaldo et Capasso., 2002 ; Bankova *et al*., 2019)**. Des études récentes ont montré son efficacité contre divers pathogènes, y compris *Staphylococcus aureus*, suggérant son potentiel comme alternative ou adjuvant aux antibiotiques classiques **(Wojtyczka *et al*.,2013 ; Silva-Carvalho *et al*., 2015)**.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité antibactérienne des extraits alcooliques et acétoniques de la propolis sur des isolats cliniques de *Staphylococcus aureus*. Plus précisément, notre travail s'articule autour des axes suivants :

- Extraction et caractérisation des composés bioactifs de la propolis.
- Évaluation de l'activité antibactérienne des extraits par la méthode de diffusion sur gélose.
- Détermination du profil de sensibilité des isolats de *S. aureus* aux antibiotiques conventionnels.
- Comparaison de l'efficacité antibactérienne des extraits de propolis avec celle des antibiotiques anti-staphylococciques.

Synthèse

Bibliographique

Chapitre I

Staphylocoques et Pathologies Infectieuses

1. Historique

Staphylococcus aureus a été découvert en 1880 par Alexander Ogston, un chirurgien écossais, qui l'a identifié dans du pus d'abcès humains et a observé ses structures en grappes caractéristiques. En 1884, Friedrich Julius Rosenbach l'a officiellement nommé *Staphylococcus aureus* en raison de la couleur dorée de ses colonies sur milieu de culture **(Ogston, 1881 ; Rosenbach, 1884)**. Dans les années 1920, Alexander Fleming découvre la pénicilline, qui s'avère efficace contre *Staphylococcus. aureus*, mais dès les années 1940, l'émergence de souches résistantes marque le début du défi de l'antibiorésistance **(Fleming, 1929)**. Pour faire face à ce problème, la méthicilline est introduite dans les années 1950, mais peu après, les premières souches de *Staphylococcus. aureus* résistantes à la méthicilline (*SARM* ou *MRSA* en anglais) apparaissent dans les années 1960 **(Jevons, 1961)**. Au XXIe siècle, *S. aureus* devient une menace majeure en milieu hospitalier et communautaire, avec l'apparition de souches multi-résistantes, notamment celles résistantes à la vancomycine (*VRSA*), qui compliquent davantage les traitements **(CDC, 2019)**. Aujourd'hui, la recherche se concentre sur de nouvelles stratégies thérapeutiques, incluant le développement de nouveaux antibiotiques, l'utilisation de bactériophages et des approches immunothérapeutiques pour mieux combattre cette bactérie pathogène **(Kong *et al*., 2016)**.

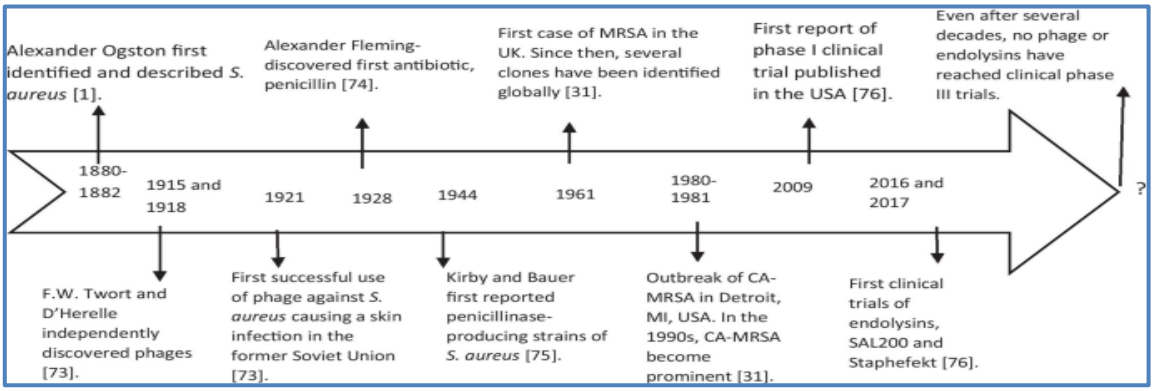


Figure 01. Chronologie des avancées scientifiques sur *Staphylococcus aureus*, de sa découverte aux essais cliniques **(Rai, 2021)**

2. Classification

Les *staphylocoques* sont des bactéries appartenant au domaine *Bacteria,* au phylum *Firmicutes,* à la classe *Bacilli*, à l'ordre *Bacillales* et à la famille *Staphylococcaceae*. Le genre *Staphylococcus* comprend plusieurs espèces, dont les plus importantes sur le plan médical sont *Staphylococcus aureus*, un pathogène opportuniste responsable d'infections cutanées et systémiques, *Staphylococcus epidermidis*, un commensal de la peau impliqué dans les infections nosocomiales, *Staphylococcus saprophyticus*, souvent associé aux infections urinaires, ainsi que *Staphylococcus lugdunensis* et *Staphylococcus haemolyticus*, pouvant causer des infections sévères. Ces bactéries sont classées en deux groupes selon leur production de coagulase : les *Staphylocoques coagulase-positifs(CPS),* représentés principalement par *S. aureus*, qui possède un fort pouvoir pathogène, et les *staphylocoques coagulase-négatifs (SCN),* comprenant *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* et d'autres espèces généralement moins virulentes mais impliquées dans des infections opportunistes, notamment chez les patients immunodéprimés ou porteurs de dispositifs médicaux **(Schleifer & Bell, 2009;Becker *et al*., 2014 ;Murray *et al*., 2020).**

Tableu 01 . Classification générale du genre *Staphylococcus* **(Mir, 2022).**

Catégorie	Classification
Domaine	*Bacteria*
Embranchement	*Firmicutes*
Classe	*Bacilli*
Ordre	*Bacillales*
Famille	*Staphylococcaceae*
Genre	*Staphylococcus*

3. Habitat

L'habitat naturel de *Staphylococcus aureus* est principalement la peau et les muqueuses des humains et des animaux. Il colonise fréquemment les narines antérieures, l'épiderme, la gorge, ainsi que le tube digestif et la région périnéale.

Cette bactérie est aussi présente dans l'environnement hospitalier, où elle peut survivre sur des surfaces inertes et être transmise par contact direct ou indirect. En raison de sa grande capacité d'adaptation, *S. aureus* peut persister sur des objets contaminés, facilitant ainsi sa transmission et son implication dans les infections nosocomiales **(Lowy,**

1998).

Staphylococcus aureus est une bactérie commensale et pathogène opportuniste qui colonise principalement la peau et les muqueuses des humains et des animaux. Sa localisation préférentielle inclut principalement les muqueuses nasales, où il est retrouvé chez environ 20 à 30 % des individus en tant que porteur asymptomatique. Il peut également coloniser d'autres sites anatomiques tels que la peau, notamment dans les régions humides comme les aisselles, l'aine et le périnée, ainsi que la gorge, le tube digestif et la région anogénitale. En milieu hospitalier, sa présence est fréquente sur la peau des patients, du personnel soignant et des surfaces médicales, facilitant ainsi sa transmission. Bien que souvent inoffensif en colonisation,*Staphylococcus aureus* peut devenir pathogène lorsqu'il pénètre dans l'organisme à la suite d'une plaie, d'une intervention chirurgicale ou d'une immunosuppression, provoquant diverses infections, allant des abcès cutanés aux infections systémiques graves(**Kluytmans *et al*., 1997;Wertheim *et al*., 2005).**

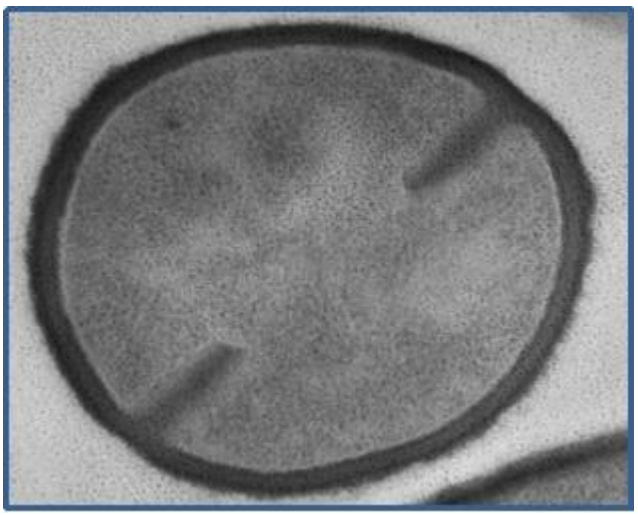


Figure 02. *Staphylococcus aureus* visualisé en microscopie électronique **(Kenanian, 2018)**

4. Caractères bactériologiques

4.1. Morphologie et caractères culturaux

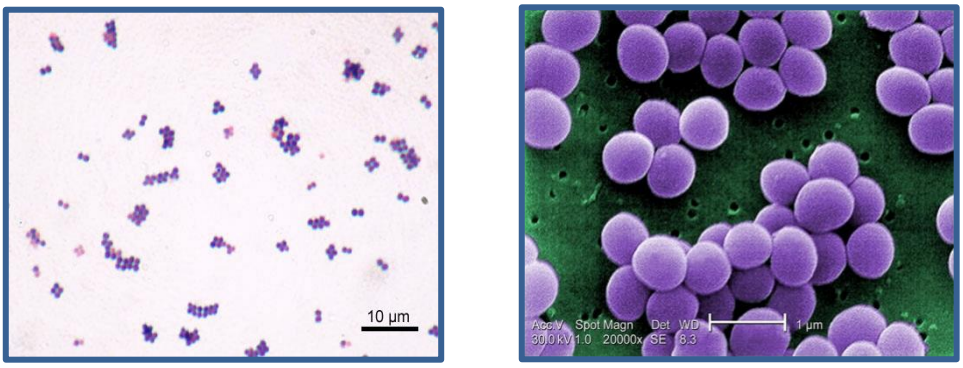
Staphylococcus aureus se présente sous l'aspect de cocci en petits amas, en diplocoques ou en très courtes chainettes (3à5 éléments), mesurant de 0,8 à 1 µm, et Gram positif **(Fig. 03) (Le Minor et Véron., 1984)**. La division cellulaire peut se faire sur plusieurs plans, ce qui donne lieu à des arrangements cellulaires variés: la division n'aboutit pas à la séparation complète des cellules filles **(Aouati., 2009)**. Il est immobile, non sporulé et ne possède pas de capsule visible au microscope optique sauf de très rares souches (souche Smith) ; d'autre souches formant des colonies mucoïdes sont entourées

d'une pseudocapsule **(Le Minor et Véron., 1984).**

Staphylococcus aureus présente des caractéristiques culturales distinctives qui facilitent son identification en laboratoire. Il peut être cultivé sur différents milieux, mettant en évidence certaines de ses propriétés métaboliques et physiologiques.

- **Sur gélose nutritive :** Il forme des colonies rondes, lisses, opaques et brillantes, généralement de couleur dorée (d'où son nom *aureus*, signifiant "doré" en latin), bien que certaines souches puissent être blanches.
- **Sur gélose au sang :** Il provoque une hémolyse bêta, caractérisée par une zone de lyse complète des globules rouges autour des colonies, due à la production d'hémolysines.
- **Sur gélose Chapman (mannitol salt agar - MSA) :** Il tolère une forte concentration en **NaCl (7,5%)** et fermente le **mannitol**, ce qui entraîne une acidification du milieu et un changement de couleur du rouge au jaune.
- **En bouillon nutritif :** Il se développe en culture liquide avec une turbidité homogène et parfois un dépôt au fond du tube.
- **Sur gélose de Baird-Parker :** Les colonies apparaissent noires avec un halo clair, en raison de la réduction du tellurite de potassium et de la lipolyse des lipoprotéines du milieu.

Ces caractères culturaux sont essentiels pour différencier *S. aureus* des autres **Staphylocoques coagulase-négatifs (SCN)(Greenwood et al., 2012; Prescott et al., 2017 Murray et al., 2020).**



(a) **(b)**

Figure 03. Aspect de *Staphylococcus aureus* (a) : microscope optique ×100 ; (b) : microscopie électronique X 20000) **(Aouati., 2009 ; Rebiahi., 2012).**

4.2. Caractères biochimiques

Cette bactérie est généralement encapsulée et ne forme pas de spores. Sur le plan biochimique, elle présente les caractéristiques suivantes : catalase positive, oxydase négative, fermentation du mannitol positive et coagulase positive, ce qui la distingue de la majorité des autres *staphylocoques*. Il s'agit d'un microorganisme aérobie-anaérobie facultatif et non exigeant sur le plan nutritionnel **(Baptiste, 2022)**.

- Les tests biochimiques standard pour son identification incluent.
- La catalase positive (commune à toutes les espèces pathogènes de *Staphylococcus*).
- La coagulase positive (permettant de différencier *Staphylococcus aureus* des autres espèces).
- La sensibilité à la novobiocine (pour l'exclure de S*taphylococcus saprophyticus*).
- La fermentation du mannitol positive (critère discriminant avec *Staphylococcus epidermidis*) **(Liu, 2023)**.

5. Facteurs de virulence et physiopathologie

La virulence bactérienne résulte de la production de macromolécules capables de perturber les fonctions physiologiques de l'hôte infecté, et ce à plusieurs échelles :

- Niveau moléculaire (interactions avec des cibles spécifiques).
- Niveau cellulaire (altération des mécanismes cellulaires).
- Niveau tissulaire (dommages structurels ou fonctionnels).

Les recherches récentes ont permis des avancées majeures dans la caractérisation des modes d'action de ces facteurs de pathogénicité, éclairant leur rôle dans l'infection **(Foulongne *et al*., 2002)**.

5.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus est un pathogène humain opportuniste de premier plan, réputé pour sa capacité à échapper au système immunitaire et à provoquer diverses infections **(Pollitt *et al*., 2018)**.

5.1.1. Expression des déterminants de la virulence chez *Staphylococcus aureus*

Le biofilm offre aux bactéries une protection contre divers stress environnementaux (ex. : dessiccation), les mécanismes de défense de l'hôte (phagocytose, système immunitaire), et renforce leur tolérance aux antibiotiques. Cette résistance est attribuable à

une réduction de la pénétration des antibiotiques à travers la matrice du biofilm, ainsi qu'à des adaptations physiologiques bactériennes (ex. : métabolisme ralenti, modifications de l'expression génique), qui diminuent leur sensibilité aux agents antimicrobiens. Chez *Staphylococcus aureus*, cette capacité à former des biofilms explique son implication fréquente dans des infections liées aux dispositifs médicaux (implants, prothèses, cathéters), où le biofilm favorise la persistance et la chronicité de l'infection **(Bernier, 2016)**.

5.1.2. Facteurs de surface cellulaire

Il en existe une vingtaine, parmi lesquelles la plus connue est la protéine A, codée par le gène *sp A*. Cette protéine de surface joue un rôle clé chez *Staphylococcus aureus*. Un autre facteur de virulence important est la capsule, présente chez de nombreux pathogènes et dans la quasi-totalité des isolats de *Staphylococcus aureus*. Composée d'exopolysaccharides, elle recouvre la surface cellulaire ainsi que certaines molécules, comme les antigènes. Son principal rôle est d'empêcher l'opsonisation par les neutrophiles **(Kénanian, 2018)**.

5.1.3. Facteurs sécréter (exotoxines)

Parmi les nombreux facteurs de virulence, les *staphylocoques* produisent diverses exotoxines directement impliquées dans l'apparition de symptômes spécifiques à la maladie. Parmi elles, on retrouve la toxine 1 du syndrome de choc toxique (TSST-1), les entérotoxines et les toxines exfoliatives (ET). Ces dernières sont particulièrement remarquables, car elles sont les seules responsables du syndrome cutané échaudé *staphylococcique* **(Bukowski *et al*., 2010)**.

5.1.4. Superantigènes

Staphylococcus aureus produit de nombreuses toxines superantigéniques, une catégorie de toxines sécrétées capables d'activer les lymphocytes T sans nécessiter la présence d'un antigène sur une cellule présentatrice d'antigène. Cette activation se fait par réticulation du récepteur des lymphocytes T avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II. Parmi ces toxines figurent la toxine du syndrome de choc toxique (TSST), les toxines exfoliatives impliquées dans le syndrome cutané échaudé staphylococcique, ainsi que les entérotoxines staphylococciques (SE). Le syndrome de choc toxique (SCT) constitue une maladie aiguë et sévère **(DeLeo et al., 2009)**.

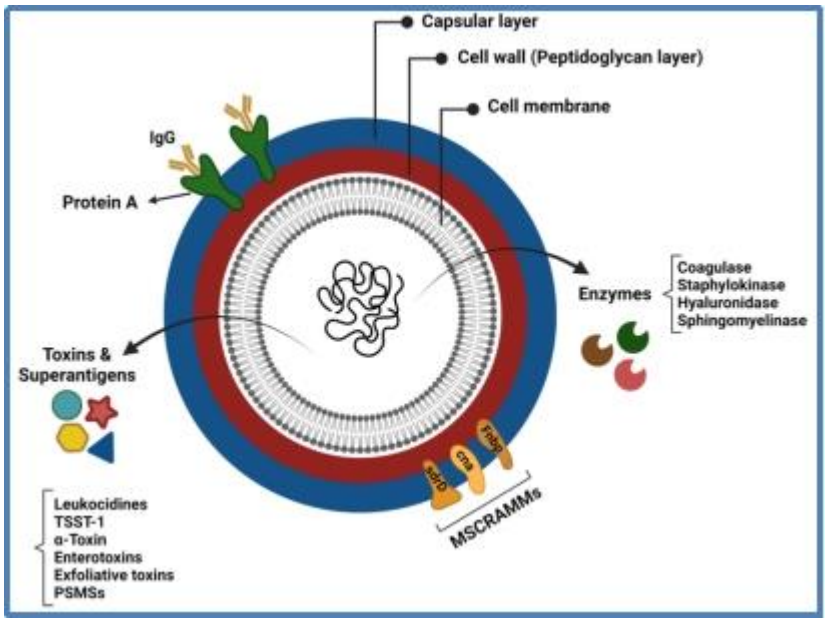


Figure 04. Les facteurs de virulences chez *Staphylococcus aureus* **(Shaghayegh, 2022)**

5.1.5. Toxines cytolytiques (formant des pores)

La virulence intrinsèque de *Staphylococcus aureus* repose sur la libération de toxines. La colonisation préalable des muqueuses et de la peau constitue un facteur clé dans le déclenchement des infections staphylococciques communautaires. Cette colonisation résulte d'une interaction complexe entre des facteurs bactériens et des facteurs propres à l'hôte. Parmi les déterminants bactériens, certains favorisent l'adhésion à la surface de l'hôte, tandis que d'autres jouent un rôle dans l'adaptation physiologique et métabolique, leur permettant d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte **(Franchimont et Pierard, 2012)**.

5.2. *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis est l'espèce de staphylocoque la plus fréquemment isolée. Cette bactérie colonise la surface du corps humain, en particulier les zones humides telles que les aisselles, les régions inguinales et périnéales, les narines antérieures, la conjonctive et l'espace interdigital des orteils **(Becker *et al.*, 2014)**. L'essor de l'utilisation des dispositifs médicaux à demeure en médecine moderne a favorisé son implication dans les infections nosocomiales. Les isolats pathogènes de *Staphylococcus epidermidis* proviennent de divers milieux génétiques, et de nombreuses souches résistantes aux antibiotiques se sont propagées à l'échelle mondiale.

Comparativement à *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* possède un répertoire plus limité de protéines de surface ancrées dans la paroi cellulaire (CWA). Cependant, ces protéines jouent un rôle clé dans l'adhésion aux composants de la matrice extracellulaire, tels que le collagène, le fibrinogène et la fibronectine, contribuant ainsi à la formation de biofilms. La protéine Aap (accumulation-associated protein), via son domaine A, favorise l'adhésion aux biomatériaux non conditionnés. Toutefois, pour permettre l'accumulation et la formation du biofilm, ce domaine doit être éliminé par protéolyse afin d'activer des interactions homophiles dépendantes des ions Zn^{2+} **(Foster, 2020).**

5.3. *Staphylococcus Saprophyticus*

La capacité de *Staphylococcus Saprophyticus* à provoquer des infections est liée à plusieurs facteurs de virulence, notamment l'uréase, les protéines de surface et la protéine D-sérine-désaminase (DsdA). L'uréase est le premier facteur de virulence identifié chez *S. saprophyticus*. Comparé à d'autres espèces de staphylocoques à coagulase négative, *S. saprophyticus* possède moins de protéines d'adhésion et d'autres facteurs de virulence, ce qui pourrait expliquer les différences observées sur le plan clinique **(Silva *et al*., 2020)**.

6. Pathologies infectieuses liées à *Staphylococcus aureus*

Les infections causées par *Staphylococcus aureus* peuvent être soit localisées, affectant principalement la peau et les tissus sous-jacents, soit disséminées par voie sanguine, entraînant une septicémie. Cette dissémination hématogène est à l'origine d'un large éventail de manifestations cliniques, allant de formes bénignes à des complications sévères aux multiples symptômes **(Cart-Lamy, 1988).**

6.1. Infections suppuratives et profondes

Le pouvoir invasif de *Staphylococcus aureus* repose sur sa capacité à envahir les tissus de l'hôte, à se multiplier et à provoquer leur destruction, entraînant ainsi une réponse inflammatoire locale, voire systémique. Les infections suppuratives affectent principalement la peau et les muqueuses, se manifestant sous forme de furoncles, d'abcès, de folliculites ou encore d'impétigo. Toutefois, ces infections peuvent évoluer vers des formes plus graves, telles que les endocardites, les pneumopathies et les infections ostéoarticulaires (IOA), souvent associées à des bactériémies. Par ailleurs, *Staphylococcus aureus* est l'un des principaux agents impliqués dans les infections nosocomiales, en particulier celles liées à l'utilisation de dispositifs médicaux tels que les cathéters, les prothèses valvulaires, articulaires et endovasculaires **(Trouillet, 2011).**

6.2. Infections superficielles cutanéo-muqueuses

Les infections cutanées à *Staphylococcus aureus* sont les plus courantes et résultent souvent d'une auto-infestation à partir de la flore endogène. Elles incluent :

- La folliculite, une infection superficielle du follicule pileux, caractérisée par une pustule jaunâtre entourée d'une zone rouge.
- Le furoncle, une infection plus profonde et nécrotique du follicule pileux, douloureuse et parfois accompagnée de fièvre.
- L'anthrax, un regroupement de furoncles associé à une nécrose tissulaire, une fièvre et un malaise général.
- Le panaris, un abcès douloureux autour de l'ongle, provoquant une inflammation de la phalange distale.

En plus des infections cutanées, *Staphylococcus aureus* peut affecter les muqueuses et être responsable de conjonctivites purulentes, otites, laryngites, sinusites et phlegmons amygdaliens **(Durand, 2009).**

6.3. Infections du tractus respiratoire

Les infections respiratoires causées par *Staphylococcus aureus* sont un enjeu médical important, notamment en raison des avancées dans la compréhension des pneumonies nécrosantes. Bien que rares, ces infections sont graves et associées à la production de toxines staphylococciques. De plus, *Staphylococcus aureus* est l'un des agents pathogènes majeurs impliqués dans les pneumopathies nosocomiales **(Valour *et al*., 2013).**

6.4. Infections urinaires

Les infections urinaires à *Staphylococcus aureus* peuvent indiquer la présence d'une infection plus invasive, notamment une bactériémie. Il est donc essentiel d'effectuer une évaluation clinique approfondie et d'identifier la source de l'infection afin d'instaurer un traitement adapté et de prévenir d'éventuelles complications **(Alshomrani *et al*., 2023).**

6.5. Infections à *Staphylococcus aureus* du système nerveux central

Les méningites à *Staphylococcus aureus* sont rares mais généralement sévères. Elles surviennent le plus souvent après une intervention neurochirurgicale et impliquent généralement des souches résistantes à la méticilline (SARM). En revanche, les souches sensibles à la méticilline (SASM) peuvent être responsables de méningites communautaires, bien que ces cas restent peu fréquents **(Pinet *et al*., 2009).**

6.6. Infections à *Staphylococcus aureus* du système cardiovasculaire

Les endocardites à *Staphylococcus aureus* surviennent principalement chez les porteurs de valves cardiaques artificielles et les toxicomanes, ces derniers développant souvent une endocardite du cœur droit associée à une bactériémie **(Avril , 2002).**

Cette infection se distingue par son apparition rapide, une fièvre élevée et une atteinte fréquente des valvules cardiaques normales, sans signes cliniques spécifiques au stade initial **(Lowy, 1998).**

6.7. Toxi-infections alimentaires à *Staphylococcus aureus*

Les toxi-infections staphylococciques sont principalement causées par la production d'exotoxines spécifiques, appelées superantigènes. Ces toxines induisent une activation excessive du système immunitaire, en particulier des lymphocytes T, entraînant une réponse inflammatoire incontrôlée. Cela se manifeste par une fièvre élevée, un choc septique et, dans les cas graves, une défaillance multi-organes **(Dyon-Tafani, 2019)**

7. Résistance aux antibiotiques

La résistance aux antimicrobiens est un phénomène répandu, résultant de divers mécanismes tels que la modification enzymatique, l'altération de la cible ou l'évacuation active du composé par efflux. L'association de ces mécanismes peut engendrer un phénotype de multirésistance aux médicaments. L'évaluation de l'implication de chaque mécanisme repose sur des approches moléculaires et microbiologiques **(De Marco *et al*., 2007).**

7.1. Évolution de la résistance des *Staphylococcus* aux antibiotiques

Staphylococcus aureus est un pathogène particulièrement redoutable, ayant développé des résistances face à chaque nouvel antibiotique introduit au cours des cinquante dernières années. Sa grande plasticité génomique lui permet de s'adapter à divers environnements, notamment en acquérant des gènes de résistance aux antibiotiques et en mettant en place des mécanismes de régulation lui permettant de tolérer des concentrations croissantes de ces agents **(Dumitrescu *et al*., 2010).**

7.2. Mécanismes de résistance des *Staphylocoques* aux antibiotiques

7.2.1. Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines

A) Les pénicillines

Constituent une famille d'antibiotiques appartenant à la classe des bêta-lactamines. La

pénicilline G, première de cette famille à être utilisée en traitement des infections humaines dès 1940, a rapidement perdu en efficacité. En effet, quelques années seulement après son introduction, des souches de S. aureus résistantes à la pénicilline G ont été identifiées. Ces souches se sont ensuite largement propagées, tant en milieu hospitalier qu'au sein des communautés, durant les années 1950 et le début des années 1960 **(Barber et Rozwadowska.,1948).**

B) La méticilline

La résistance à la méticilline résulte d'une modification de la cible principale des bêta-lactamines,conduisant à une résistance acquise à cette classe d'antibiotiques. Cette résistance est dite croisée, affectant l'ensemble des bêta-lactamines, bien que son expression puisse varier au sein d'une même souche **(Alioua, 2015).**

C) La vancomycine

Introduite en 1958, la vancomycine agit en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries à Gram positif. Contrairement aux bêta-lactamines, qui bloquent les enzymes responsables de la synthèse du peptidoglycane, la vancomycine se lie de manière stable à son précurseur, une protéine essentielle de la paroi bactérienne **(Dyon-Tafani, 2019).**

7.2.2. Mécanismes de résistance aux tétracyclines

Les tétracyclines agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne par leur liaison à l'unité ribosomale. À fortes concentrations, elles possèdent une action bactéricide. Ces antibiotiques affichent une bonne efficacité contre certaines souches de *Staphylococcus. aureus* résistantes à la méticilline (SARM), qui restent sensibles aux tétracyclines.

Parmi cette classe, la doxycycline est la plus couramment utilisée en raison de son profil pharmacologique optimal et de sa bonne tolérance. Elle se caractérise par une large distribution tissulaire, une absorption gastro-intestinale efficace et l'absence d'accumulation en cas d'insuffisance rénale **(Tremblay, 2008).**

7.2.3. Mécanismes de résistance aux macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS)

Les macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) forment un groupe d'antibiotiques partageant un mode d'action similaire. Ils inhibent la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome. De plus, une résistance croisée entre ces antibiotiques est fréquemment observée **(Daurel et Leclercq.,2008) .**

7.2.4. Mécanismes de résistance aux aminosides

Chez *Staphylococcus aureus*, la principale résistance aux aminosides repose sur un mécanisme d'inactivation enzymatique, médié par des gènes plasmidiques. Cette résistance

se manifeste par trois phénotypes distincts :

- Phénotype K : résistance de haut niveau à la kanamycine et à l'amikacine.
- Phénotype KT : résistance de haut niveau à la kanamycine, l'amikacine et la tobramycine.
- Phénotype KTG : résistance de haut niveau à la kanamycine, l'amikacine, la tobramycine et la gentamicine **(Quincampoix et Mainardi.,2001).**

7.2.5. Mécanismes de résistance aux fluoroquinolones

La résistance aux fluoroquinolones repose principalement sur deux mécanismes. D'une part, des modifications des enzymes cibles, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, réduisent l'affinité du médicament pour ces enzymes. D'autre part, l'activation de pompes d'efflux bactériennes favorise l'élimination du médicament hors de la cellule, diminuant ainsi son efficacité **(Hooper, 2002).**

7.2.6. Mécanismes de résistance aux quinolones

Les fluoroquinolones, appartenant à la deuxième génération de quinolones, se distinguent par la présence d'un atome de fluor dans leur structure moléculaire. La première quinolone, l'acide nalidixique, a été découverte en 1962. Toutefois, ces premières molécules présentaient un intérêt limité en raison de leur spectre d'action étroit et de certaines limitations pharmacocinétiques.

L'introduction des quinolones de deuxième génération en 1985 a permis de surmonter ces insuffisances, offrant une meilleure efficacité antibactérienne **(Alioua, 2015).**

Chapitre II

Propolis et molécules bioactifs

1. I ntroduction

Depuis des millénaires, l'homme s'appuie sur la nature pour répondre à ses besoins fondamentaux, notamment en matière de santé. Plantes, micro-organismes et espèces marines constituent une source inestimable de composés aux potentiels biologiques et thérapeutiques. Cet intérêt croissant pour la biodiversité a conduit à une intensification des recherches scientifiques à l'échelle mondiale. Grâce aux progrès de la science, de nombreuses substances issues de la flore et de la faune, autrefois utilisées de manière empirique, ont révélé des propriétés médicinales confirmées. Héritage précieux des savoirs traditionnels, ces découvertes ouvrent aujourd'hui de nouvelles perspectives pour la médecine et l'industrie pharmaceutique.

En complément des traitements développés par la chimie moderne, certains sont élaborés à partir de substances naturelles d'origine végétale ou animale, tandis que d'autres sont directement extraits de plantes sous forme de remèdes naturels **(Jelassi & Jannet, 2018)** Les composés bioactifs, définis comme des substances phytochimiques extraites des aliments ou de leurs sous-produits, jouent un rôle clé dans la régulation des fonctions métaboliques et offrent divers bienfaits pour la santé **(Grigoraş, 2012)** De nombreux composés bioactifs peuvent être obtenus à partir des sous-produits de l'aquaculture **(Mathieu, 2006)** parmi lesquels figurent le collagène, la chitine, les enzymes, la gélatine, les glycosaminoglycanes, les acides gras polyinsaturés (AGPI), les minéraux, les protéines, les peptides et les vitamines **(Cheng *et al.*, 2013)**. Grâce à leurs propriétés biologiques et leurs bénéfices nutritionnels, ces composés pourraient avoir un impact positif sur la santé humaine **(Létisse & Comeau, 2008).**

2. Sources des molécules bioactifs

En tant que composés chimiques interférant avec le vivant, les molécules bioactifs représentent des enjeux majeurs pour la santé et l'environnement isolées à partir des extraits naturels de divers organismes vivants **(plantes, bactéries, champignons, organismes marins, etc.) (Barette et al., 2015).**

2.1.Molécules bioactifs d'origine végétale

Le règne végétal représente une source particulièrement riche en composés bioactifs au fort potentiel pharmaceutique. Les plantes supérieures se distinguent notamment par leur capacité à produire une grande variété de métabolites secondaires aux structures chimiques

diversifiées **(Bergonzi *et al*., 2022)**. En plus de ces métabolites, elles contiennent une large gamme de protéines, peptides, sucres et nucléosides, essentiels à leurs fonctions physiologiques et à leur défense contre les agents pathogènes . Ces composés sont abondamment présents dans les fruits, graines, fleurs et feuilles, et peuvent être extraits et purifiés grâce à différentes techniques.

Depuis plusieurs décennies, de nombreuses molécules bioactifes d'origine végétale ont été identifiées et continuent d'être une source précieuse de nouveaux composés aux propriétés biologiques prometteuses. Certains d'entre eux se distinguent par leurs activités antimicrobiennes **(Shaheen *et al*., 2021)** Par ailleurs, les plantes constituent une ressource majeure de peptides aux propriétés antioxydantes. Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence leur capacité à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à protéger contre le stress oxydatif. De plus, elles restent l'une des principales sources de molécules aux propriétés anticancéreuses avérées **(Cotabarren *et al*., 2021).**

2.2. Molécules bioactifes d'origine microbienne

Les molécules bioactifes sont des substances antibactériennes naturelles d'origine biologique, produites par les bactéries. Elles se distinguent par leur grande diversité et comprennent notamment les bactériocines, les peptides NRPS (Non Ribosomal Peptide Synthase), les antibiotiques et d'autres composés. Ces molécules se diffèrent par leur mode de biosynthèse que par leur spectre d'activité. Les bactériocines sont synthétisées via des voies ribosomales ou plasmidiques, tandis que les peptides NRPS sont codés par des gènes non ribosomaux. Quant aux antibiotiques, leur production résulte d'actions enzymatiques spécifiques **(Taale, 2016).**

2.3. Molécules bioactifes d'origine animale

La nature constitue une source inestimable de molécules bioactifes et une véritable inspiration pour les chimistes, les biochimistes et l'industrie pharmaceutique. Parmi les diverses sources animales de ces composés figurent les amphibiens, les reptiles, les insectes et les arachnides, qui offrent un fort potentiel pour la découverte de nouvelles molécules aux propriétés biologiques prometteuses. Ces organismes produisent une grande diversité de peptides thérapeutiques, fruit de millions d'années d'évolution.

Les toxines issues des venins suscitent un intérêt croissant, tant dans l'industrie pharmaceutique que dans le secteur agricole. En particulier, les toxines peptidiques

constituent d'excellents candidats pour le développement d'insecticides biologiques hautement spécifiques, biodégradables et sans effet nocif sur les organismes non ciblés. Les venins de serpents, d'amphibiens, de scolopendres, d'araignées, de scorpions et de cônes marins ont déjà démontré leur potentiel pour l'identification de molécules aux applications variées, notamment dans les domaines pharmaceutique et agricole **(Touchard, 2015).**

3. La propolis

3.1. Historique

Les premières traces de la propolis remontent à l'Egypte antique. Des recherches poussées ont permis aux égyptologues de découvrir les traces de propolis. Cette substance est utilisée par les grands prêtres de l'ancienne Égypte pour les embaumants des momies **(De Almeida & Menezes, 2002).**

Au IIème siècle, c'est au tour de médecin Galien d'en faire mention dans ses traités. Au XIème siècle, le philosophe et médecin Iranien Abu Ali Iben Sina connu sous le nom d'Avicenne, note à son propos « la propolis a la qualité de faire éliminer les pointes de flèches et les épines, nettoie facilement et amollit fortement » **(Debuyser, 1984)** La propolis fut très certainement utilisée par les grecs anciens puisque Aristote la signale comme un remède utilisé à la fois en externe et en interne : aux affections de la peau, plaies et sur les enflures, les abcès, les ulcères, les furoncles **(Golder, 2014)** Les égyptiens, les grecs, les romains, les mayas utilisaient les produits issus de la ruche à des fins préventives, curatives et alimentaires, La propolis était utilisée par l'homme comme médicament traditionnel depuis 300 ans **(Trusheva *et al*., 2007 ; Seidel *et al*., 2008 ;Veiga *et al*., 2017).**

3.2. Origine et composition chimique de la propolis

3.2.1. Origine animale

Les abeilles produisent de la propolis en utilisant une combinaison de cire d'abeille et de salive, où elle agit comme mécanisme de défense de la ruche (**Braakhuis, 2019).**

3.2.2. Origine végétale

L'origine de propolis est principalement végétal, Il s'agit des résines ou des gommes visqueuses et imperméable s à l'eau que les butineuses vont récolter par les abeilles (Apismellifera) sur les l'écorce et les bourgerons certaines plantes ou arbres comme le peuplier, les résineux , les bouleux, marronniers et autre arbres **(Biri, 2010)**.

3.2.3. Origine algérienne

La propolis algérienne est principalement récoltée à partir de résines végétales locales, notamment le pin (*Pinus sp*.), le chêne (*Quercus sp*.), le châtaignier (*Castanea sp.*), le cyprès (*Cupressus sp*.), le casuarina et le peuplier (*Populus sp*) **(Benhalima, 2021)** Des études ont également identifié le *Ferula communis*, une plante méditerranéenne, comme source de la propolis algérienne. Une analyse comparative des extraits éthanoliques de certaines plantes proches des zones d'apiculture en Algérie a révélé des profils chromatographiques similaires entre l'extrait de *Ferula communis* et celui de la propolis algérienne, suggérant que cette plante pourrait être l'une des sources principales de la propolis récoltée dans le pays **(Chekali, 2022)** La composition de la propolis varie en fonction des plantes butinées par les abeilles, influençant ainsi ses propriétés thérapeutiques. Par exemple, la propolis algérienne présente une activité antioxydante notable, attribuée à sa richesse en polyphénols et flavonoïdes, qui sont directement liés à sa composition en résines végétales locales **(SCP, 2020).**

3.2.4. Composition chimique

On connaît actuellement plus de 300 composants différents. **(EL Housseini, 2013)** La composition chimique de la propolis varie selon l'origine botanique, l'espèce d'abeille, le temps de la récolte et de la zone géographique, mais elle présente tout de même qualitativement de nombreuses substances qui s'y retrouvent de façon constante et relativement stable**. (Rouibah, 2018)** La propolis est généralement contient des niveaux variables de composants allant de 45 à 55 % de résines et de baumes végétaux (esters, acides phénoliques et flavonoïdes), de 8 à 35 % de cire (principalement de cire d'abeille), de 5 à 10 % d'huiles aromatiques et essentielles (pinène, viridiflorol, tricosane, et eudesmo), 5 % d'acides gras (généralement de cire et le reste selon les origines botaniques), 5 % de pollen et 5 % d'autres composants organiques (sucres, quinones, lactones, cétones, stéroïdes) et microéléments (Fe et Zn) **(Farag *et al*., 2021).**



Figure 05. Composition chimique de la propolis **(Przybyłek and Karpiński, 2019).**

3.3. Méthodes de récolte de propolis

La propolis est récoltée par les abeilles et par l'homme.

3.3.1. Par l'abeille

La propolis est récoltée en mai dans les régions tempérées, Les abeilles récoltent les résines végétales lors de journées en soleillées, entre 10 h et 15 h 30, période pendant laquelle les résines sont plus malléables. La récolte de la propolis varie en fonction de l'origine génétique des abeilles et se fait selon les étapes suivantes :

- La butineuse fait d'abord usage de ses antennes pour situer la partie la plus intéressante de la source alors avec ses mandibules ; ensuite, tête redressée, elle se recule afin d'étirer le morceau de résine saisi jusqu'à ce qu'il soit transformé en un fil et que celui-ci se rompe ;

- Elle travaille cette résine avec les mandibules et la prélève avec les pattes antérieures

- Elle la transfère de ses pattes antérieures aux pattes centrales ;

- Enfin elle la transfère dans la corbeille située du même côté. Cette séquence se répète jusqu'à ce que la corbeille soit chargée.

- Après, l'abeille peut voler pendant quelques secondes au-dessus de la source de résine, puis atterrir à nouveau pour compléter chaque corbeille **(Namur, 2016).**

3.3.2. Par l'homme

On pourrait également différencier le type de propolis en fonction de la technique de récolte utilisée ainsi que de son mode d'extraction. Il existe plusieurs techniques de récolte de propolis par l'homme.

a. Technique classique

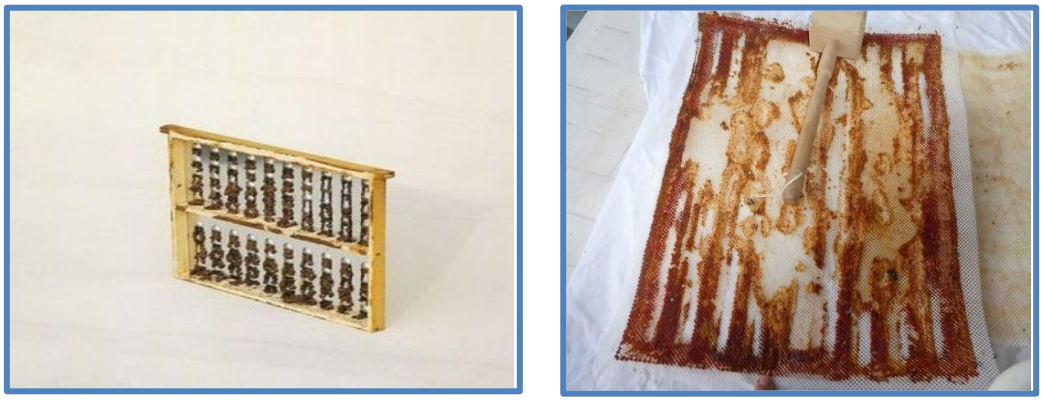
La technique du grattage des cadres ou partie de la ruche consiste à gratter les surfaces internes de la ruche sur lesquelles les abeilles ont déposé de la propolis, Il est préférable d'opérer par température assez basse, la propolis se détachant et se cassant plus facilement (Figure06). Cette technique est considérée comme médiocre car la propolis n'est pas pure parce qu'elle contient des nombreuse impuretés (cire, bois, fragments d'abeilles, sable…).



Figure 06. Récolte de propolis par grattage des cadres **(www.shutterstock.Com/698257180).**

b. Technique biotechnologie

Dès le mois de mai, nous posons sur les têtes de cadres (au sommet de la ruche), des grillages en plastique alimentaire **(Figure07).** Les abeilles colmatent les trous avec ce mastic naturel. En fin de saison, nous retirons les plaques que nous roulons et nous les plaçons au congélateur. Durant l'hiver nous retirons les grilles du congélateur. En dépliant les plaques de plastiques, de petits éclats de propolis pure quittent leur logement .



-a- -b-

Figure 07. Grilles de collecte de la propolis **a** : inox ; **b** : plastique

(www.tigoo-miel.com/transformation-de-la-propolis).

3.4. Propriétés physico-chimiques de la propolis

- **Couleur** : Les différents types de propolis dépendent de la zone géographique et des plantes qui s'y trouvent, ce qui explique la présence de propolis du jaune au brun en plus du vert et du rouge.

- **Odeur** : agréable, évoquant la vanille et la cannelle.

- **Saveur** : âcre et amère.

- **Consistance** : La propolis est une substance de consistance variable suivant la température :

  - 15 °C, elle est dure et friable ;
  - 30 °C elle est molle et malléable.
  - Entre 30 °C et 60 °C elle est coulante et gluante.

- **Solubilité** : La propolis est soluble de façon partielle dans l'Alcool, l'Acétone, l'Ether, le chloroforme, le benzène, le trichloréthylène...etc. Seul un mélange adéquat de différents solvants permet de dissoudre la quasi-totalité de ses composants. La partie insoluble est constituée de tissus végétaux, de grains de pollen, de débris de cuticule de soie d'abeille...etc **(Boufadi, 2014)**.

- **Point chaud** : se situe entre 65 et 66°C lorsqu'elle est pure. Autour de 70°C, elle se divise en 2 parties bien distinctes :

- L'une visqueuse qui tombe au fond.

- L'autre liquide (cire de propolis) qui surnage à la surface et trouve de nombreux usages dans le domaine apicole.

- **Densité** : La densité de la propolis est de 1,2 (soit supérieure à celle de l'eau) **(Potier, 2014).**

3.5. Utilisation de la propolis

3.5.1. Utilisation de la propolis par l'abeille

La propolis est utilisée pour sceller les trous et les fissures, lisser la surface intérieure et maintenir la température interne de la ruche ainsi que pour prévenir les intempéries (par exemple, elle est utilisée pour réduire la taille de l'ouverture de sortie pendant les périodes de temps froid) et l'invasion de prédateurs . En raison de son activité antimicrobienne, il contribue également à un environnement interne aseptique et est utilisé pour recouvrir ("momifier" - pour prévenir la décomposition) le corps des parasites morts qui ont envahi les ruches (par exemple, les musaraignes et les souris), qui sont trop grandes à retirer à l'extérieur **(Kocot *et al.*, 2018)** , D'autre part une fine couche pelliculaire déposée dans les alvéoles ou les reines pondront les OEufs pour désinfecter et protéger avec un produit antibactérien et antifongique **(Aouabdia et Berkani, 2018).**

3.5.2. Utilisation de la propolis par l'homme

a. Usage traditionnel

En Europe et en Afrique du Nord, les propriétés cicatrisantes particulières de la propolis étaient déjà connues des Égyptiens, des Grecs et des Romains et dans l'Antiquité. Dans les archives du XIIe siècle, des préparations médicinales à base de propolis sont décrites pour traiter les infections de la bouche et de la gorge, ainsi que les caries . La propolis a probablement été plus couramment utilisée dans les produits de préservation du bois ou les vernis. En Afrique subsaharienne, la propolis est encore utilisée aujourd'hui dans les plantes médicinales et les applications les plus banales telles que l'imperméabilisation des récipients et du bois, l'adhésif, la préparation des cordes d'arc et l'accord des tambours **(Krell, 1996).**

b. En médecines

En médecine, la propolis comprennent le traitement des systèmes cardiovasculaire et sanguin (anémie), l'appareil respiratoire (pour diverses infections), le traitement du cancer, les voies digestives (ulcères et infections) **(Krell, 1996)**, du diabète **(Fuliang *et al*., 2005).**

En dermatologie utilisé pour la régénération des tissus, ulcères, eczéma, cicatrisation des plaies - en particulier les brûlures, les mycoses, les infections des muqueuses et lésions, et également utilisé dans les soins dentaires et le soutien et l'amélioration du système immunitaire, la protection et le soutien du foie et bien d'autres **(Krell, 1996).**

c. Cosmétique

Les applications dermatologiques et cosmétiques sont à l'heure actuelle. Les effets de la propolis sur la régénération et la rénovation des tissus ont été bien étudiés. Avec ses caractéristiques bactéricides et fongicides, il offre de nombreux avantages dans diverses applications en cosmétique **(Krell, 1996)** La propolis peut être utilisée en cosmétologie dans les préparations suivantes :

- Produits de soin du cuir chevelu et shampoings, pour ses propriétés antiseptiques et antipelliculaires.
- Déodorants, savons et bains moussants, pour ses propriétés antiseptiques.
- Dentifrices et chewing-gums, pour ses propriétés antibactériennes visant à lutter contre la plaque dentaire.
- Crèmes de soin, laits démaquillants, laits corporels et préparations antirides, pour ses propriétés antiseptiques, antioxydants et réparatrices tissulaires **(Lacharme, 2011).**

d. Technologie alimentaire

Les activités antioxydants, antimicrobiennes et antifongiques de la propolis offrent des possibilités d'applications en technologie alimentaire. Un avantage particulier est que, contrairement à certains conservateurs conventionnels, les résidus de propolis semblent avoir un effet bénéfique sur la santé humaine. Cependant, des études ont été menées sur les effets secondaires possibles d'une consommation accrue de propolis. Individuellement, certains des composants identifiés dans la propolis peuvent être très nocifs pour la santé

humaine. **(Boureghda et Hedli, 2019)** Mizuno, **(1989)** a déposé un brevet qui inclut la propolis comme agent de conservation dans les emballages alimentaires **(Ferhoum, 2010).**

3.6. Toxicité

Contrairement aux utilisations bénéfiques de la propolis, elle possède également certains inconvénients d'effets toxiques et d'effets allergènes **(Banskota *et al*., 2001)** DeCastro et Higashi, **(1995)** ont étudié les effets antitrypanosomiens de la propolis chez des souris avec une dose orale de propolis de 200 à 1220 mg/kg, mais il n'y avait aucune différence dans la mortalité des souris traitées à la propolis par rapport aux témoins normaux **(De Castro et Higashi, 1995)** De même, Park et al. **(1996)** ont rapporté que la valeur DL50 avec l'administration orale d'un extrait éthanolique de propolis coréenne était supérieure à 2000 mg/kg chez la souris. Il existe quelques autres rapports relatifs à la toxicité dans la littérature, qui sont bien organisés par Burdock **(1998)**. Il a été conclu que la propolis est relativement non toxique, avec un niveau sans effet de 1440 mg/kg/jour chez la souris selon le résultat obtenu dans une étude sur 90 souris. Il a déjà été mentionné que la propolis se compose principalement de différentes colles végétales, mais parfois les abeilles peuvent apporter des substances dangereuses, par exemple l'asphalte dans la propolis provenant des chantiers de construction de routes .De même, des métaux tels que le fer (Fe), le zinc (Zn), le cuivre (Cu) et le magnésium (Mn) ont été signalés dans la propolis cubaine et même des métaux lourds tels que le plomb (Pb) ont été détectés dans la propolis brésilienne. Le milieu environnant est le principal facteur influençant la présence de ces métaux. Il existe plusieurs rapports sur l'incidence de l'effet allergique de la propolis et l'acide 1,1-diméthylallyl caféique a été identifié comme un composant responsable de l'allergie **(Banskota *et al*., 2001).**

3.7.Conservation

En général, la propolis est assez stable, mais il est important de la conserver correctement. La propolis et ses extraits doivent être stockés dans des récipients hermétiques à l'abri de la lumière, de préférence à une température inférieure à 10-12 °C et à l'abri d'une chaleur excessive et directe **(Krell, 1996)** De nombreuses études ont démontré que le stockage prolongé de la propolis ne réduit ni sa concentration en composés chimiques ni son activité biologique. Toutefois, pour en maximiser les effets, il est préférable de l'utiliser aussi fraîche que possible **(Segueni, 2011)** Il est également recommandé de ne pas mélanger une propolis ancienne avec une plus récente. En revanche, les extraits alcoolisés bénéficient d'une durée de conservation encore plus longue **(Krell, 1996)** Divers traitements peuvent

être appliqués à la propolis afin d'isoler et de préserver ses composants solubles, reconnus pour leurs propriétés pharmacologiques intéressantes.

- **La lyophilisation**

Une méthode de lyophilisation brevetée aux États-Unis consiste à évaporer sous vide, à basse température, une solution hydro-alcoolique de propolis. Ce procédé permet une conservation indéfinie sous vide jusqu'à sa reconstitution, garantissant ainsi le maintien quasi intégral de ses propriétés et de sa composition chimique sur une longue durée **(Chieb et Berrahal, 2021).**

- **Les Teintures**

Une deuxième méthode, employée en Roumanie, consiste à préparer un extrait mou de propolis à base d'alcool. La solution obtenue est ensuite filtrée, et les résidus de cire, peu ou non solubles dans l'alcool, sont éliminés par précipitation. Il est également possible de formuler des solutions aqueuses de propolis à partir de cet extrait **(Chieb et Berrahal, 2021).**

- **Les extraits**

Les extraits mous peuvent être obtenus par reconcentration de la teinture officinale grâce à une évaporation partielle. Cette méthode permet d'obtenir des principes actifs hautement concentrés, sans présence de cire, celle-ci ayant été éliminée lors de la préparation de la teinture. Ces extraits peuvent être utilisés directement, dilués dans de l'alcool ou de l'eau, ou encore associés à d'autres substances actives. Une évaporation complète de la teinture permet, quant à elle, d'obtenir des extraits secs **(Debab, 2020).**

3.8. Propriétés antimicrobiennes et autres activités biologiques de la propolis

- **Propriétés antimicrobienne**

Parmi les produits de la ruche, la propolis est celui qui possède la plus forte activité antimicrobienne **(Soltani, 2017)** In vitro, elle agit directement sur les micro-organismes, tandis qu'in vivo, elle renforce le système immunitaire en stimulant les mécanismes impliqués dans leur élimination **(Chiheb et Berrahal, 2021).**

- **Propriétés antibactérienne**

Les études scientifiques ont démontré que la propolis possède des propriétés antibactériennes efficaces non seulement contre les bactéries à Gram positif et à Gram

négatif, mais aussi contre

les micro-organismes aérobies et anaérobies. Malgré une composition variable selon son origine botanique, tous les types de propolis étudiés ont montré une activité antibactérienne significative **(Soltani, 2017).**

- **Propriétés antifongique**

Pour testés l'efficacité antifongique de la propolis, 80 souches de levures Candida ont été mis en évidence (y compris : *Candida albicans, Candida tropicalis, Candida krusei* et *Candida guilliermondii*) et qui a montré différents niveaux de sensibilité **(Bhargava *et al*., 2021)** L'activité fongicide de la propolis agit contre les germes du genre **Candida**, ainsi que contre les champignons des types **Aspergillus** et **Microsporum**. De plus, elle présente un effet coopératif dans la lutte contre une souche mycosique originaire d'Amérique du Sud, en renforçant l'activité fongicide des macrophages **(Cardinault, Cayeux, Percie du Sert, 2012)** .

L'acide caféique, l'un des composants actifs de la propolis, a démontré une activité antifongique notable contre **Helminthosporium carbonum**, un champignon pathogène responsable de la brûlure des feuilles de maïs. Par ailleurs, les principaux constituants de la propolis, tels que la 3-acétylpinobanksine, la pinobanksine-3-acétate, la pinocembrine, l'acide *p*-coumarique et l'acide caféique, ont révélé des propriétés antifongiques **(Cardinault, Cayeux, Percie du Sert, 2012).**

- **Propriétés antioxydantes**

Grâce à sa composition riche en polyphénols et flavonoïdes, la propolis a démontré une forte activité antioxydante **(Mokhtaria, 2014)** Par ailleurs, des études menées sur des rats ont révélé que les flavonoïdes présents dans la propolis inhibaient l'apoptose des cardiomyocytes en régulant l'expression de certains gènes tels que *Fas, Bcl-2, Bax* et *p53*, induisant ainsi un effet antioxydant **(Touzani *et al*., 2019)** Les flavonoïdes jouent également un rôle anti-âge en prévenant les lésions liées à l'ischémie-reperfusion et en améliorant la circulation sanguine, grâce à leur interaction avec les ions métalliques et leur action contre les radicaux libres **(Cui et al., 2022) .**

En outre, des études ont montré que la propolis protège le foie. Parmi les 21 composés isolés d'un échantillon de propolis, certains comme le kaempférol, les *3′, 4′, 5′-trihydroxy-3,7-diméthoxy flavonoïdes*, l'ester phénéthylique de l'acide caféique, l'isorhamnétine et la quercétine contribuent à réduire les dommages oxydatifs des membranes cellulaires en neutralisant les radicaux libres. Ces composés inhibent la peroxydation lipidique et améliorent la capacité des cellules à éliminer l'anion superoxyde, offrant ainsi une protection aux cellules hépatiques endommagées **(Cui *et al.*, 2021).**

- **Activité immunomodulatrice**

La propolis peut moduler la fonction des différentes cellules immunitaires, qu'il s'agisse de l'immunité innée ou adaptative. Elle renforce l'activité des macrophages, monocytes, neutrophiles, cellules NK, cellules dendritiques (DC) et lymphocytes, optimisant ainsi leur mécanisme de défense contre les agents infectieux **(Ripari *et al.*, 2021) Cardoso *et al.*, (2016)** ont étudié l'effet des acides phénoliques présents dans la propolis sur les monocytes humains. Ils ont observé que ces composés induisent l'expression de *TLR-4*, favorisant ainsi une meilleure reconnaissance des micro-organismes et une augmentation de l'activité microbicide des cellules **(Ripari *et al.*, 2020)** Selon une étude, la propolis stimule la production de *H_2O_2* par les macrophages . Par ailleurs, des recherches menées sur les complexes d'acides cinnamique et caféique avec la lysine ont révélé que l'acide cinnamique inhibe la production de *H_2O_2* par les macrophages péritonéaux, tandis que l'acide caféique en favorise la génération **(Sforcin, 2007)** Enfin, il a été démontré que la phosphorylation de la protéine kinase C, induite par les flavones (à des concentrations de 10 ou 100 mol/L), entraîne une inhibition de la chimiluminescence dépendante du luminol dans les macrophages murins **(Sforcin, 2007) .**

- **Activité anti-inflammatoire**

La capacité de la propolis à moduler la production du facteur de nécrose tumorale-α (*TNF-α*) a été étudiée afin d'évaluer ses propriétés anti-inflammatoires **(Touzani *et al.*, 2019)** La propolis favorise l'activation de la réponse immunitaire et inflammatoire en augmentant l'expression de *CD80* et *TLR-4*, ainsi que la production de *TNF-α*, ce qui lui confère un profil pro-inflammatoire. Cependant, elle a également démontré une activité anti-inflammatoire en inhibant la production d'espèces réactives de l'oxygène, d'oxyde nitrique et de cytokines pro-inflammatoires (*TNF-α, IL-1* et *IL-6*) dans la lignée cellulaire de macrophages stimulés par le *LPS J774A.1* **(Oliveira *et al.*, 2016).**

L'ester phénéthylique de l'acide caféique (*CAPE*), un composant de la propolis, a montré des propriétés anti-inflammatoires remarquables**. (Marques *et al.*, (2004)** ont étudié son activité immunosuppressive sur les lymphocytes T humains, qui jouent un rôle clé dans de nombreuses maladies inflammatoires. Ils ont observé que ce composé phénolique inhibe fortement les étapes précoces et tardives de l'activation des lymphocytes T médiée par les récepteurs des cellules T. De plus, *CAPE* a été identifié comme un inhibiteur spécifique de la transcription du gène de l'interleukine-2 (*IL-2*) et de la synthèse de *IL-2* dans les lymphocytes T activés **(Mahmoud Lotfy, 2006).**

- **Activité antivirale**

La propolis fait partie des nombreux produits naturels reconnus pour leurs propriétés antivirales. Plusieurs flavonoïdes qu'elle contient présentent une activité inhibitrice contre divers virus, notamment les myxovirus, les poliovirus, les coronavirus, les adénovirus et certains provirus **(Ripari *et al.*, 2020)** Des études ont montré que les flavonoïdes de la propolis, tels que la rutine, la naringénine, l'ester phénylique de l'acide caféique, la lutéoline et l'artébiline C, peuvent inhiber l'intégration virale dans les cellules hôtes. De plus, l'extrait éthanolique de la propolis ainsi que les liposomes ont démontré une capacité à inhiber les protéines structurelles du *SRAS-CoV-2* *in vitro*. Lorsqu'ils sont associés à la naringine, ils réduisent également l'infection par le *SRAS-CoV-2* dans les cellules *Vero E6* **(Bhargava *et al.*, 2021).**

Partie

Expérimentale

Matériel

Et Méthodes

II. MATERIEL ET METHODES

1. Cadre et objectifs de l'étude

Notre étude s'est déroulée en une période de trois mois (Février, Mars et Avril 2025). Au niveau du laboratoire de microbiologie de l'université Chahid Chikh Laarbi Tebessi, Faculté des Sciences Exactes et de la Nature et de Vie.

Notre étude avait pour objectifs de :

- Evaluer le rendement d'extraction de la propolis par macération avec deux solvants différents : éthanol et acétone.
- Examiner l'activité antibactérienne des extraits éthanolique et acétonique de propolis vis a vis *Staphylococcus aureus*, en utilisant la méthode de diffusion sur gélose avec la technique des puits.
- Analyser l'activité antibactérienne de différentes molécules synthétiques conventionnelles (antibiotiques) sur les mêmes souches bactériennes et de déterminer leur profil de sensibilité aux antibiotiques.
- Comparer l'activité antibactérienne des extraits bioactifs de propolis à celle des antibiotiques.

2. Matériel

2.1. Récolte de la propolis

La récolte de la propolis est une étape essentielle en apiculture, permettant d'exploiter ses propriétés biologiques et thérapeutiques. Les abeilles collectent cette substance résineuse à partir des bourgeons et de l'écorce de certains arbres, comme les peupliers, les saules et les conifères. Une fois rapportée à la ruche, elle est mélangée à de la cire et des enzymes salivaires, puis utilisée pour sceller les fissures, aseptiser l'environnement et protéger la colonie contre les agents pathogènes. Pour récupérer la propolis, les apiculteurs installent des grilles spéciales dans la ruche, que les abeilles recouvrent progressivement. Une fois ces grilles saturées, elles sont retirées et placées au froid, ce qui durcit la propolis et facilite son extraction. Après purification, elle est utilisée sous diverses formes en médecine, cosmétique et pharmacie pour ses vertus antimicrobiennes, anti-inflammatoires et antioxydantes.

2.1.1. Région de la récolte

La propolis a été achetée à partir d'un apiculteur de la région de skikda (Wilaya de Skikda) sous forme sèche **(Tableau 2).**

Tableau 02. Présentation de la matière première la propolis.

Abréviation de l'échantillon	**P**
Willaya **Skikda**	
Commune	**Skikda**
Couleur	**Marron foncé**
Poids	**100g**
Propolis récoltée	

2.2. Isolats bactériens

Pour évaluer l'activité antibactérienne de l'extraits de la propolis, des isolats bactériens de *Staphylococcus aureus* collectés à partir de la pathologie infectieuse humaine ont été utilisés pour tester nos extraits ainsi que nos antibiotiques.

Tableau 03. Isolats des *S. aureus* collectés à partir des différentes localisations Infectieuses.

Ordre	Souches	Origine
01	*S. aureus*	Infection pulmonaire
02	*S. aureus*	Infection pulmonaire
03	*S. aureus*	Pied diabetique
04	*S. aureus*	Abcé cutaé
05	*S. aureus*	Otite
06	*S. aureus*	Abcé cutaé
07	*S. aureus*	Abcé cutaé

2.3. Solvants

Différents solvants ont été utilisés pour l'extraction par macération ainsi que pour la préparation des dilutions des extraits destinées à l'étude de l'activité antibactérienne :

- ✓ Ethanol absolu **(95-97 %)**
- ✓ Acétone absolue **(100 %)**
- ✓ Diméthylsulfoxyde **(DMSO)**

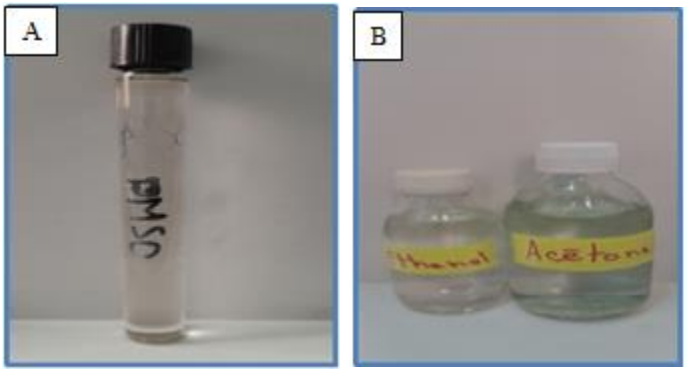


Figure 08. A ; Diméthylsulfoxyde (DMSO) , **B :** Ethanol absolu , Acétone absolu (**photos personnelles, 2025).**

2.4. Milieux de culture

- Gélose nutritive : Milieu riche pour conserver les souches.
- Milieu Chapman : Milieu sélectif pour *Staphylococcus sp.*
- Milieu Muller Hinton : Milieu pour étudier la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et aux extraits de la propolis.



Figure 09. Milieux de culture **,**Gélose nutritif, Muller Hinton , Chapman **(photo personnelle, 2025).**

2.5. Appareillages

- Evaporateur rotatif (Rota- vap)
- Balance de précision : mesure des poids.

- Autoclave : autoclavage des milieux de culture lors de la préparation.
- Étuve Bactériologique : incubation des cultures bactériennes.
- Agitateur magnétique : préparation des milieux de culture.
- Stérilisateur : pour stérilisation les matériaux (métalliques ou en ver).

Evaporateur rotatif (Rota- vap)

L'évaporateur rotatif, souvent appelé **Rota-Vap**, est un appareil de laboratoire utilisé pour l'évaporation efficace et douce de solvants sous pression réduite. Il est couramment utilisé en chimie, en pharmacologie et en biochimie pour concentrer des extraits, purifier des composés ou récupérer des solvants.

Le Rota-Vap fonctionne en combinant **trois principes** :

- **Rotation du ballon** : Augmente la surface d'évaporation et empêche l'ébullition brutale.

- **Réduction de la pression** : Diminue la température d'ébullition du solvant, évitant ainsi la dégradation des composés thermosensibles.

- **Chauffage contrôlé** : Un bain-marie chauffe doucement l'échantillon pour faciliter l'évaporation du solvant.

Il est constitué notamment :

1 : Ballon d'évaporation : Contient la solution à concentrer.

2: Bain-marie : Chauffe la solution à une température contrôlée.

2 **: Moteur :** permettant de mettre en rotation le ballon contenant le mélange à évaporer, afin d'obtenir une évaporation plus régulière. Il est relié à un système permettant d'abaisser la pression au sein du dispositif (une pompe par exemple).

Le ballon (1) contient le mélange dont on veut évaporer le solvant. Le solvant s'évapore et les vapeurs ainsi formées sont condensées par le réfrigérant dans un récipient différent du ballon (1) : le ballon de récupération (2).

4 : Condenseur : Refroidit et liquéfie les vapeurs du solvant évaporé.

5 : Ballon de récupération : Collecte le solvant condensé.

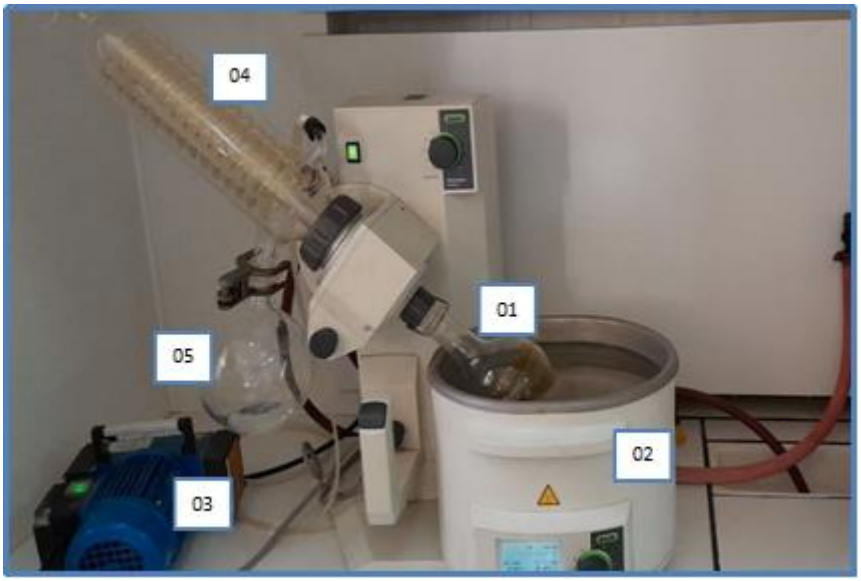


Figure 10. Évaporateur rotatif **(Photo personnelle, 2025)**

2.6. Verreries et petits consommables

- ✓ Écouvillons bactériologiques
- ✓ Pipettes pasteur stériles
- ✓ Disques d'antibiotiques
- ✓ Boîtes de pétri en plastiques
- ✓ Papiers Whatman
- ✓ Tubes à essai stériles
- ✓ Flacons stériles
- ✓ Béchers
- ✓ Tubes Eppendorf
- ✓ Emboue de différents calibres

2.7. Disques d'antibiotiques antistahylococcique

Différentes molécules des antibiotiques commercialisés sous forme de disques chargés ont été utilisées pour étudier la sensibilité de nos isolats vis-a-vis de ces molécules.

· Rifampicine RD 30ug

· Erythromycine E15ug

· Acide Fusidique FC10ug

· Gentamicine CN 10ug

· Cefoxitine FOX 30ug



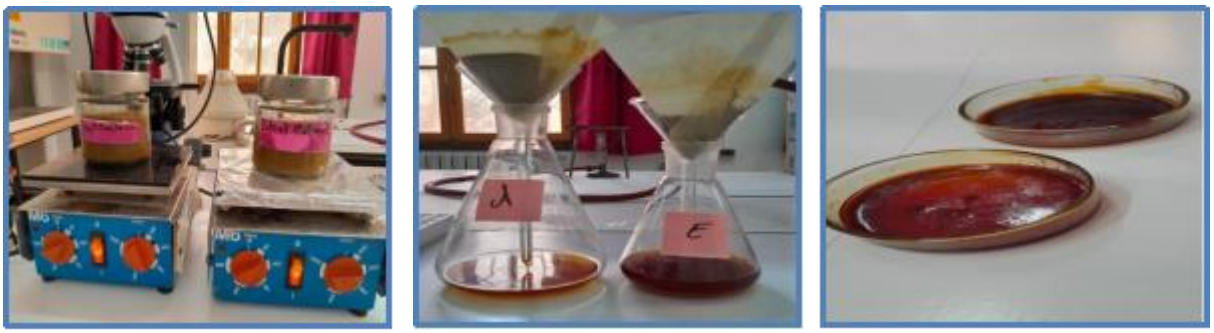
Figure 11. Disques des antibiotiques **(Photo personnelle, 2025**).

3. Méthode

3.1. Extraction des substances bioactives à partir de la propolis

3.1.1. Protocole d'extraction

Le protocole utilisé pour réaliser l'extraction (éthanolique absolu et acétonique), été réalisé en trois phases clé : Macération, Filtration et Evaporation **(Peixoto *et al.*, 2021).**



-A- **-B-** **-C-**

Figure12. Différentes étapes d'éxtraction ; **A :** Macération , **B :** Filtration **, C :** Evaporation **(Photo personnelle, 2025**).

3.1.1.1. Extraction éthanolique absolu

10 grammes de chaque échantillon de propolis ont été mélanger dans 100 ml de éthanol absolu puis agiter pendant 20 minutes à température ambiante et macérés

pendant 72 heures, ensuite filtrés sur papier Whatman. Le filtrat obtenu est alors évaporé à 45 °C pendant 30 minutes.

3.1.1.2. Extraction acétonique de la propolis

10 grammes de chaque échantillon de propolis ont été mélanger dans 100 ml d'acétone absolu puis agiter pendant 20 minutes à température ambiante et macérés pendant 72 heures, ensuite filtrés sur papier Whatman. La phase obtenue est alors évaporée à 45°C pendant 30 minutes.

3.2. Calcul du rendement de l'extraction

Le rendement représente la masse de l'extrait mesuré après évaporation du solvant et est exprimé en pourcentage de la masse initiale utilisée pour l'extraction.

Le taux d'extraction est calculé selon la formule suivante :

M0= Masse du matiere à traiter.

M = Masse de l'extrait.

R = Rendement (%).

$$R(\%) = M/M0 \times 100$$

3.3. Conservation des souches

Les souches bactériennes préalablement identifiées ont été conservées dans des tubes de gélose par piqûre centrale en profondeur.

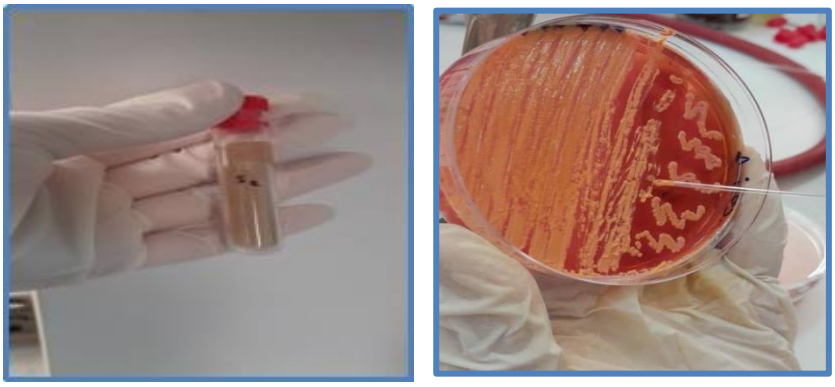


Figure 13. Différentes étapes de conservation des souches bactérienne collectées

(photo personnelle, 2025).

3.4. Evaluation de l'activité antimicrobienne des différents extraits

3.4.1. Récupération des souches conservées et préparation de la suspension bactérienne

Afin d'évaluer l'activité antimicrobienne des extraits de propolis (acétonique et éthanolique), les souches bactériennes conservées ont été réactivées sur un milieu Chapman dans le but d'obtenir des cultures jeunes et pures. Le repiquage a été réalisé par striage à l'aide d'une pipette Pasteur, suivi d'une incubation à 37 °C pendant 24 heures. Par la suite, une suspension bactérienne a été préparée et ajustée à une densité optique de 0,5 selon l'échelle de McFarland, correspondant à une concentration estimée entre 1×10^8 et 2×10^8 UFC/ml**.**

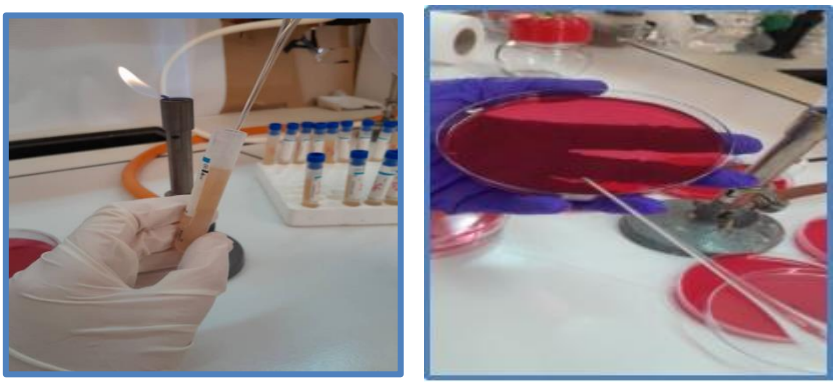


Figure 14. Différentes étapes de récupération des souches bactérienne conservées

(Photo personnelle, 2025).

3.4.2. Préparation des solutions mères et différentes dilutions des extraits

Pour nos tests, une solution mère a été préparées en dissolvant nos extraits dans le DMSO. Des dilutions en série ont été ensuite effectuées à partir de la solution mère selon des rapports **1/10, 1/20, 1/40** et **1/80**.

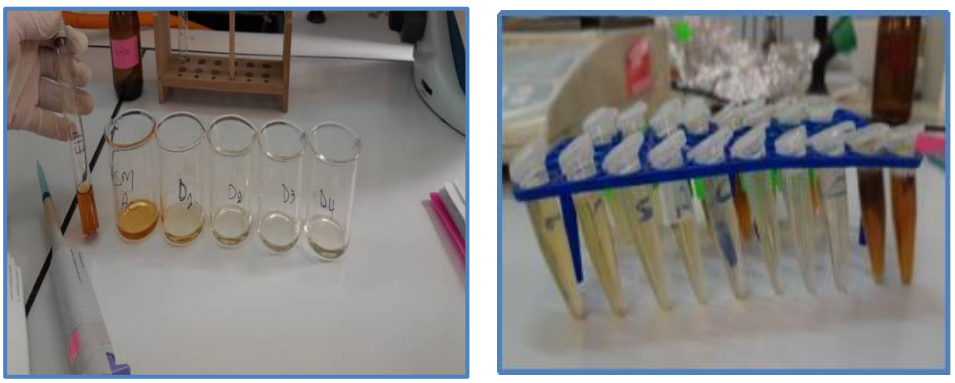


Figure 15. Préparation des solutions mères et différentes dilutions des extraits

(Photo personnelle, 2025).

3.5. Activité antibactérienne de l'extrait par méthode des puits

La suspension bactérienne a été répartie en stries serrées sur une surface homogène de gélose Mueller-Hinton par écouvillonnage vertical. L'opération a été répétée deux fois en faisant pivoter la boîte de 60° afin de croiser les stries. Enfin, l'inoculation a été complétée en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose tout en le faisant pivoter sur lui-même **(CLSI, 2020 ; CASFM, 2020).**

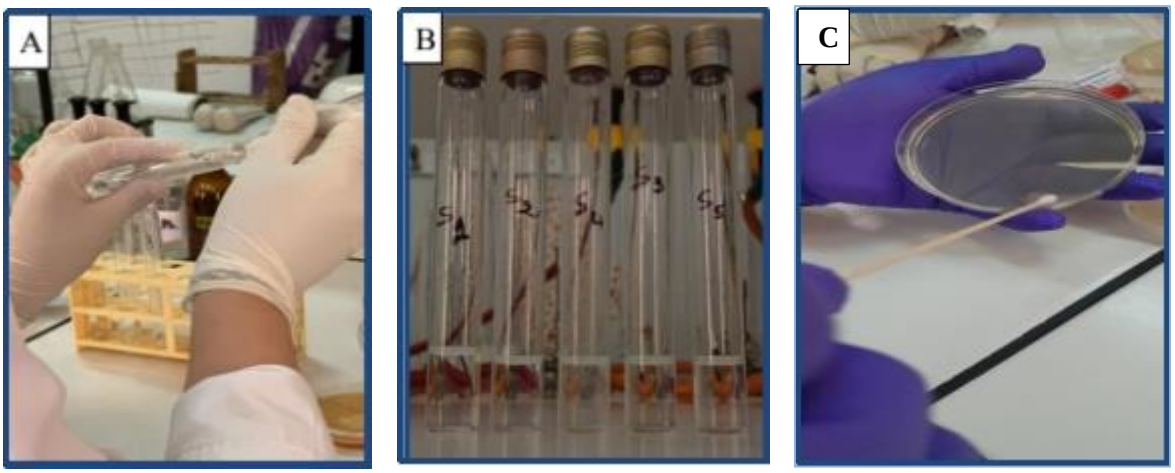


Figure 16. Différentes étapes de préparation des suspensions bactérienne ; **A :**Préparation de la suspension, **B :** Suspension bactérienne, **C :** Ecouvillonnage **(Photo personnelle, 2025)**

Des puits ont ensuite été créés pour accueillir 100 µl de différents extraits à diverses dilutions **(1/10, 1/20, 1/40 et 1/80),** correspondant à des concentrations finales de 10, 5, 2,5 et 1,25 mg/ml. La boîte a été laissée à température ambiante pendant 15 minutes, puis incubée à 37°C pendant 24 heures. Le contrôle négatif était représenté par le DMSO, tandis que le contrôle positif consistait en des antibiotiques **(Figure 17).**

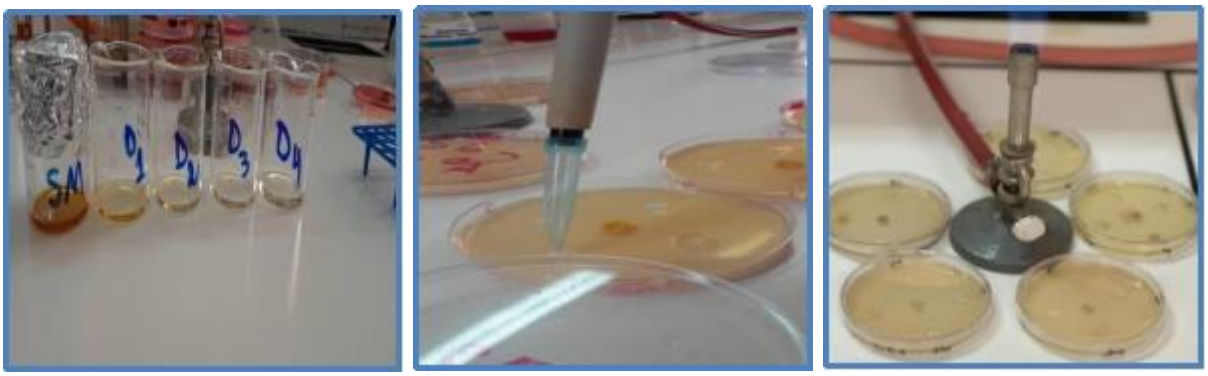


Figure 17. Application des différents extraits à différentes dilutions dans les puits **(Photo personnelle, 2025).**

3.6. Lecture et interprétation des résultats

La lecture des resultats a été effectué par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque puit, en mm :

- **Halos clairs autour du puit :** présence d'une activité inhibitrice des extraits.
- **Absence d'halos clairs autour du puit :** pas d'effet inhibiteur des extraits

Tableau 04. Type d'inhibition en fonction des diamètres de la zone d'inhibition **(Ait chaouche, 2018).**

Type d'inhibition	**Zone d'inhibition**
Non inhibitrice	Diamètre < 6 mm
Légèrement inhibitrice	6 mm ≤ diamètre < 16 mm
Modérément inhibitrice	16 mm ≤ diamètre < 28 mm
Fortement inhibitrice	Diamètre ≥ 28 mm

3.7. Étude de la sensibilité des souches bactériennes des Staphylocoques aux antibiotiques

Le profil de sensibilité aux antibiotiques des souches bactériennes a été étudié à l'aide de la méthode de diffusion sur disque, conformément aux recommandations du Comité de standardisation de l'antibiogramme **(CLSI, 2018)**. Une gamme de disques imprégnés d'antibiotiques commerciaux a été utilisée afin d'évaluer leur activité antibactérienne en comparaison avec les extraits de propolis.

Des suspensions bactériennes ont été préparées et ajustées à une densité optique de 0,5 selon l'échelle de McFarland, correspondant à une concentration de 1 à 2 × 10^8 UFC/ml. L'ensemencement a été réalisé par écouvillonnage sur la surface d'une gélose Mueller-Hinton, en effectuant des stries serrées de haut en bas. Cette opération a été répétée deux fois en tournant la boîte de Pétri de 60° afin de croiser les stries, tout en faisant pivoter l'écouvillon sur lui-même. L'ensemencement s'est terminé par un passage sur la périphérie de la gélose.

Enfin, les disques d'antibiotiques antistaphylococciques ont été déposés sur la surface ensemencée, puis les boîtes de Pétri ont été incubées à 37 °C pendant 18 heures.

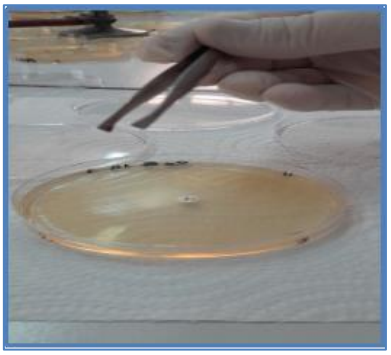
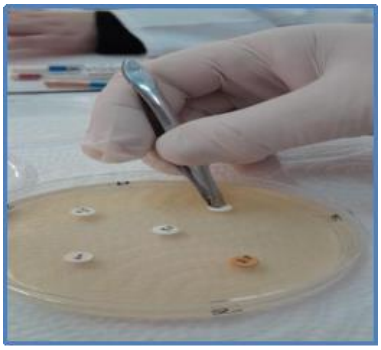



Figure 18. Application des disques d'antibiotiques antistaphilococcique**(Photo personnelle, 2025).**

3.8. Lecture et interprétation des résultats de l'antibiogramme des différents souches testés

Après la mesure des diamètres des zones d'inhibition, nos résultats ont été interpréter en utilisant la table réaliser par le comité **CLSI, (2018) (Tableau 07).**

Tableau 05. Table d'interprétation des diamètres des zones d'inhibition enregistrer avec différents antibiotiques.

ATBs	Diamètres des zones d'inhibition		
	S	I	R
Rifampicine	≥15	13-14	≤12
Erythromycine	≥23	14-22	≤13
Acide Fusidique	≥21	16-20	≤15
Cefoxitine	≥22	17-20	≤21
Gentamycine	≥15	13-14	≤12

Résultats

III . RESULTATS

1. Extraction des substances bioactives du propolis par différents solvants

L'extraction acetonique et ethanolique par maceration de la Propolis, suivie d'une évaporation sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif, nous a permis d'obtenir des extraits présentant des propriétés sensorielles variées.

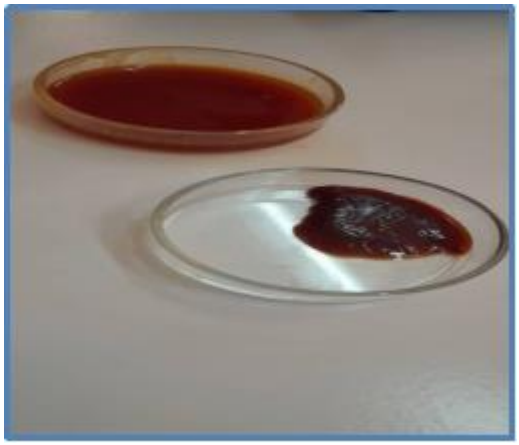


Figure 19. Aspect macroscopique des extraits préparées **(photo personnelle, 2025**).

Tableau 06. Caractéristiques sensorielles de différents extraits (Ethanolique et acétonique).

Type de Extraction	Couleur	Odeur
Extrait Ethanolique	Marron claire	Forte et agréable
Extrait Acétonique	Marron foncé	Forte et agréable

1.2. Rendement de l'extraction de propolis

Le calcul du rendement de l'extraction acétonique et ethanolique de propolis étudiés a permis d'enregistrer un rendement de (20,266 %) avec l'extraction acetonique et (12.40 %) avec l'extraction ethanolique **(Tableau 07).**

Tableau 07. Rendement des extraits de propolis

Type de l'extrait de propolis	Rendement de l'extrait (%)
Extrait Acétonique de propolis	20,266%
Extrait Ethanolique de propolis	12.40 %

2. Récupération des souches bactériennes

Suite à l'incubation de notre souche bactérienne à 37 °C pendant 24 heures, des

colonies isolées **(figure 20)** ont été obtenues. Celles-ci ont ensuite servi à la préparation de suspensions mères de différentes souches, en vue de réaliser nos differents tests.

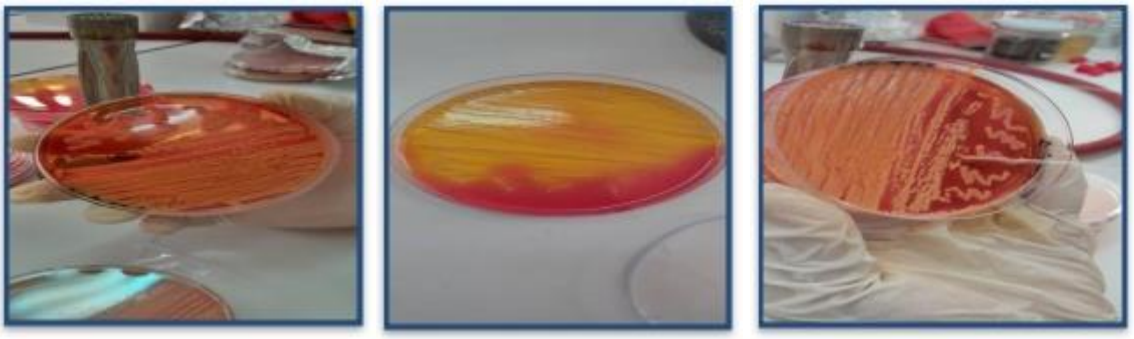


Figure 20. Souches des *Staphylococcus aureus* utilisées **(photo personnelle, 2025).**

3. Activité antibactérienne des différents extraits

3.1. Activité antibactérienne observé avec l'extrait Ethanolique de la propolis

La mesure des zones d'inhibition obtenues avec les différentes dilutions de l'extrait éthanolique de propolis montre que la meilleure activité antibactérienne a été enregistrée avec la solution mère, où le diamètre d'inhibition a atteint environ **20 mm** pour une seule souche (S6). Pour les autres souches, les diamètres observés varient entre **10 mm** et **18 mm**, selon la dilution utilisée. L'activité décroît progressivement avec les dilutions **1/10, 1/20, 1/40 et 1/80**, tout en maintenant un effet antibactérien mesurable, indiquant une activité antibactérienne notable même à faibles concentrations **(Figure21 ,22).**

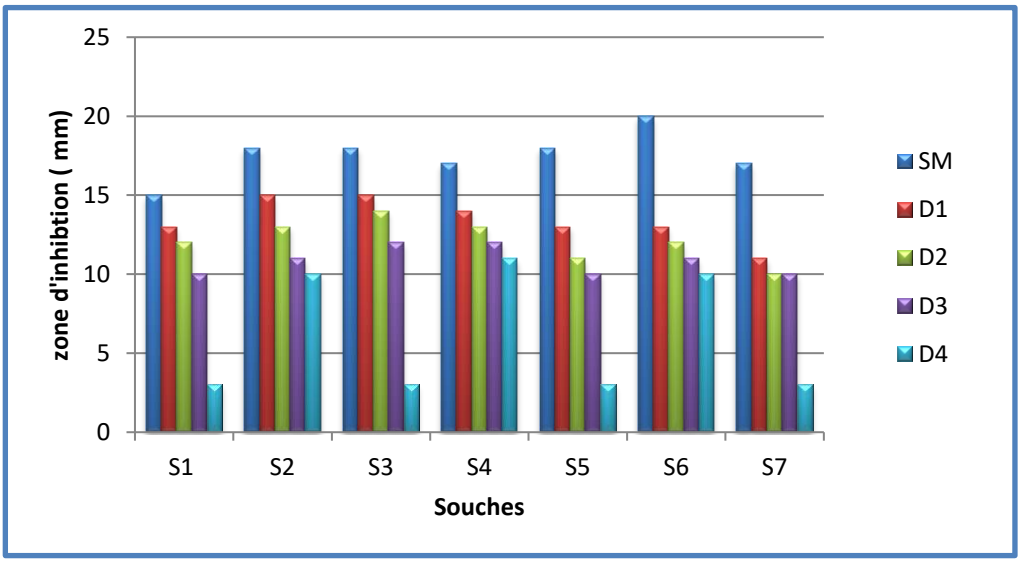


Figure 21. Activité antibactérienne de l'extrait éthanolique absolu de propolis **(photo personnelle, 2025).**

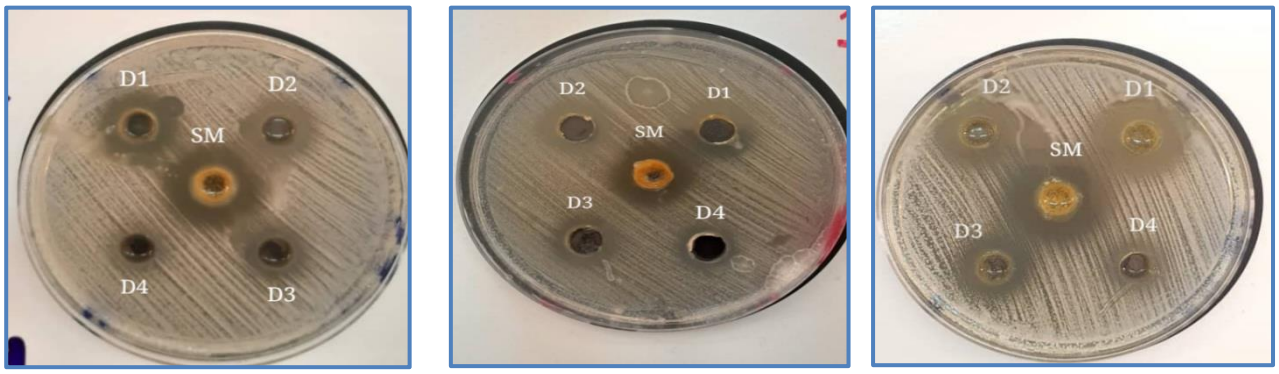


Figure 22. Zones d'inhibition de l'extrait éthanolique absolu de propolis sur quelques souches testées

(photo personnelle, 2025).

3.2. Activité antibactérienne observé avec l'extrait acétonique de la propolis

La mesure de la zone d'inhibition des différentes dilutions de l'extrait acétonique a permis de conclure que la meilleure activité antibactérienne a été enregistrée avec la solution mère, avec des diamètres entre **10 mm** et **23 mm** qui correspond a une très bonne ; excellente activité antibactérienne **(figure 23,24).**

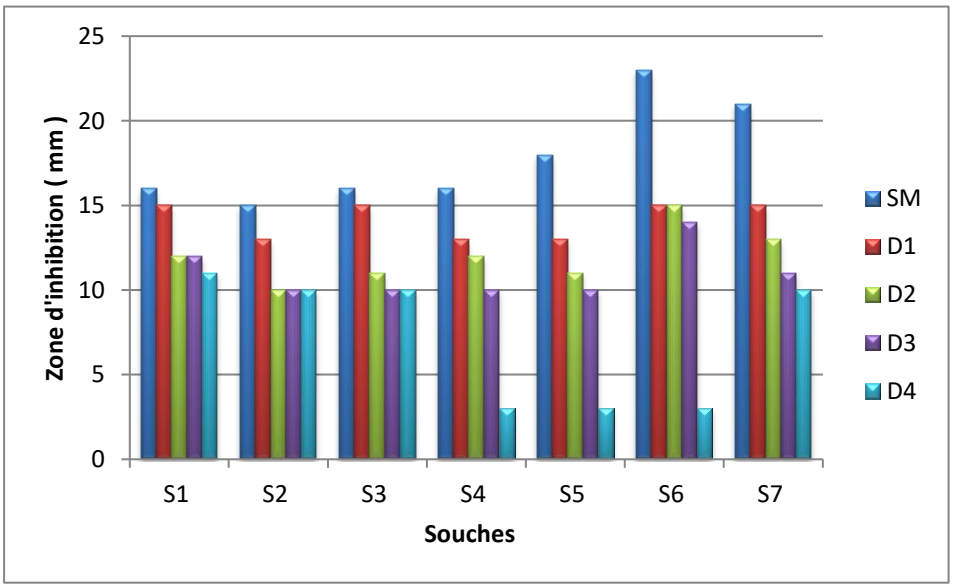


Figure 23. Activité antibactérienne de l'extrait acétonique de la propolis
(**photo personnelle, 2025)**

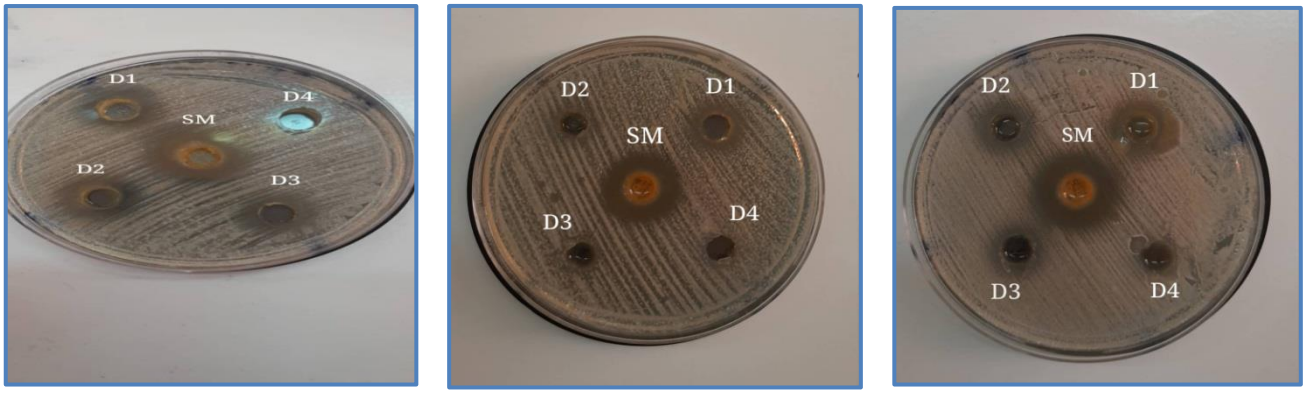


Figure24. Zones d'inhibition de l'extrait acétonique absolu de propolis sur quelques souches testées **(photo personnelle, 2025).**

4. Etude comparative de l'activité des extraits et des antibiotiques

L'évaluation comparative de l'effet antibactérien des extraits de propolis par rapport à celui des antibiotiques testés a révélé une activité notable, varient entre bonne et très bonne, vis a vis toutes les souches bactériennes étudiées, indépendamment de leur profil de résistance.**(Tableau 08 ;Figure 25).**

Tableau 08. Profils de sensibilité des souches bactérienne aux antibiotiques et aux extraits bioactifs.

Souches testés	**Molécules d'antibiotiques**					**Extrait utilisée**	**Activité**
	RD	**E**	**CN**	**FC**	**FOX**		
S. aureus 01	**S**	**I**	**S**	**S**	**R**	**A ,E**	Bonne ; très bonne ; excellente
S. aureus 02	**S**	**I**	**S**	**R**	**R**	**A ,E**	Bonne ; très bonne ; excellente
S. aureus 03	**S**	**I**	**S**	**S**	**R**	**A ,E**	Bonne ; très bonne ; excellente
S. aureus 04	**S**	**I**	**S**	**I**	**R**	**A ,E**	Bonne ; très bonne ; excellente
S. aureus 05	**S**	**S**	**S**	**I**	**R**	**A ,E**	Bonne ; très bonne ; excellente
S. aureus 06	**S**	**I**	**S**	**S**	**R**	**A ,E**	Bonne ; très bonne ; excellente
S. aureus 07	**S**	**I**	**S**	**S**	**R**	**A ,E**	Bonne ; très bonne ; excellente

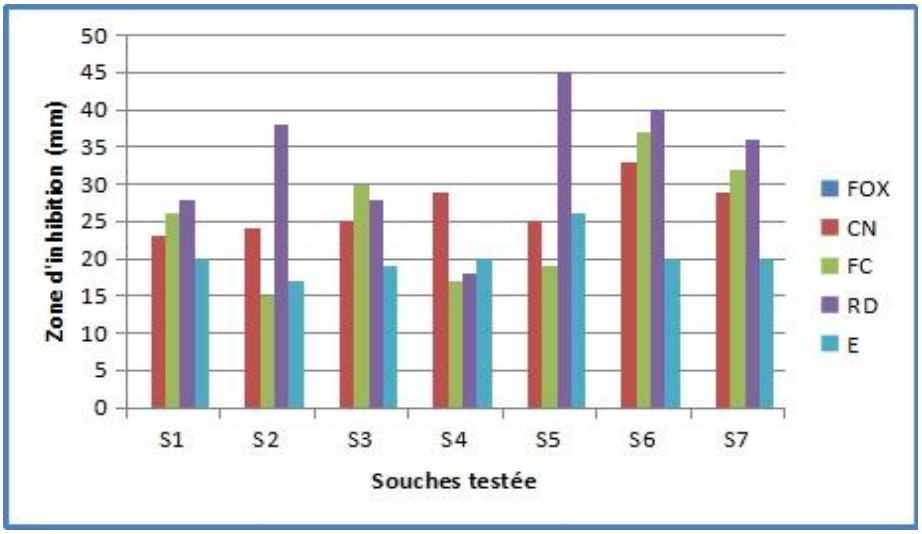


Figure 25. Activité antibactérienne des antibiotiques vis-à-vis des souches testées **(photo personnelle, 2025).**

4.1.Sensibilité des souches de *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques

Les souches de *Staphylococcus* ont montré une résistance à la Cefoxitine **(FOX)** avec des diamètres d'inhibition **≤6 mm.** Les souches **S1**et **S2** étaient sensibles à la Gentamicine **(CN)** avec des diamètres de **23 mm** et **24 mm** respectivement, tandis que la souche **S3** était résistante. Toutes les souches ont présenté une sensibilité élevée à la Fosfomycine **(FC)** et à la Rifampicine **(RD)**, avec des diamètres allant de **15mm** à **45 mm**. Pour l'Érythromycine **(E)**, la souche **S1** a présenté un diamètre de **20 mm**, la souche **S3** était résistante **.**

Tableau 09. Détermination du diamètre de la zone d'inhibition (mm) des antibiotiques vis-à-vis les différentes souches testes de *Staphylococcus aureus*

Catégories des zones d'inhibition	**Sensibilité des souches *Staphylococcus aureus* aux antibiotiques**				
	FOX	**CN**	**FC**	**RD**	**E**
≤6mm	**7/7**	**0/7**	**0/7**	**0/7**	**0/7**
>6mm et ≤ 10mm	**0/7**	**0/7**	**0/7**	**0/7**	**0/7**
>10mm et ≤15mm	**0/7**	**0/7**	**1/7**	**0/7**	**0/7**
>15mm et 20mm	**0/7**	**0/7**	**2/7**	**1/7**	**6/7**
20>	**0/7**	**7/7**	**4/7**	**6/7**	**1/7**

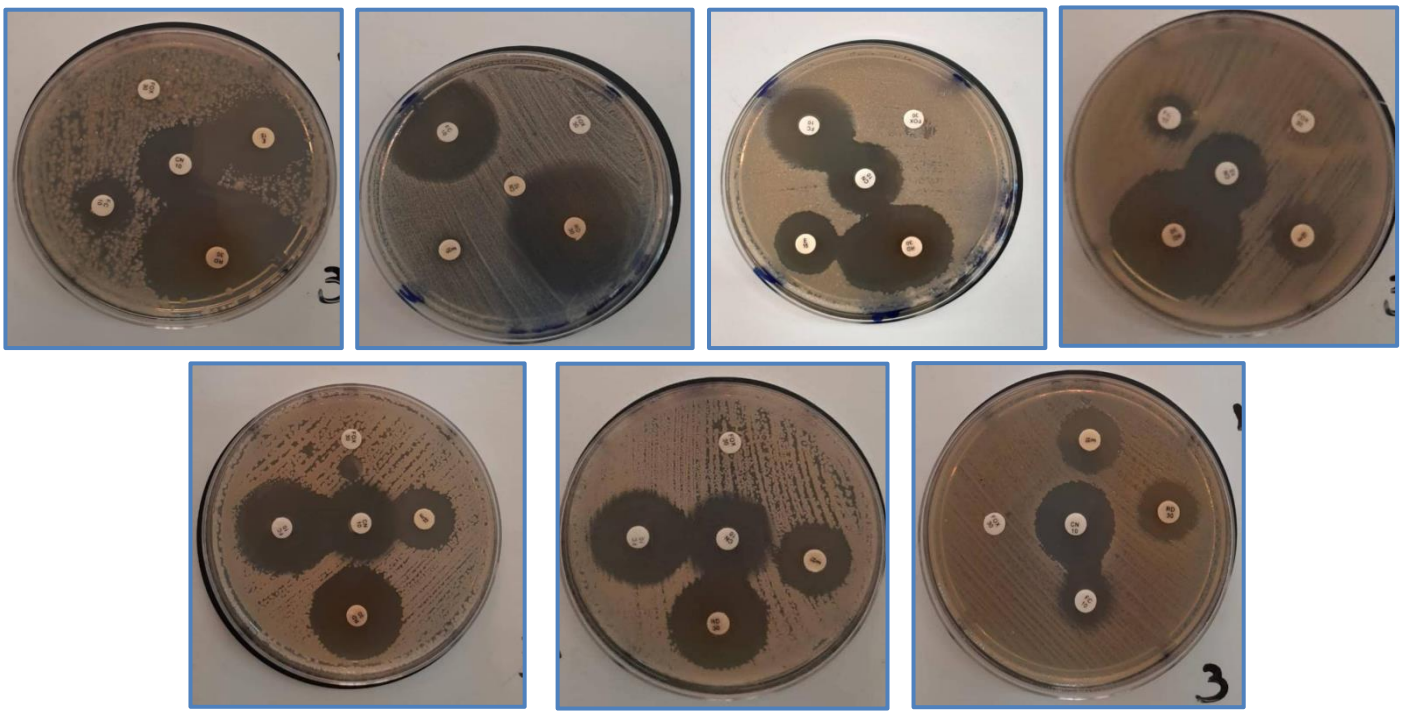


Figure 26. Zones d'inhibition des antibiotiques enregistrees avec *Staphylococcus aureus* **(Photos personnelles, 2025)**

5. Résultats de la détermination des profils de sensibilités aux antibiotiques

La détermination des profils de sensibilités avec les sept souches de *Staphylococcus aureus* **.**

- Le profil **(S I S S R)** avec quatre souche.
- Le profil **(S I S R R)** avec une seule souche
- Le profil **(S I S I R)** avec une seule souches.
- Le profil **(S S S I R)** avec une seule souche.

La souche de *Staphylococcus aureus* a été utilisée pour valider l'activité antibactérienne des extraits par l'utilisation du **(DMSO)** comme témoin négative **(Figure 33).**

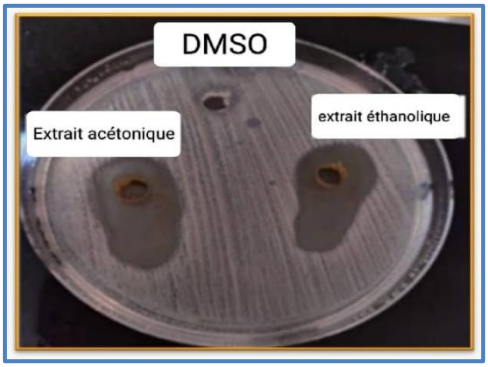


Figure 27. validation des tests **(photo personnelle, 2025).**

Discussion

IV. DISCUSSION

Face à l'augmentation de la résistance microbienne, la recherche scientifique mondiale s'est intensifiée afin de découvrir de nouvelles molecules alternatives aux antibiotiques classiques. Parmi ces alternatives, les composés d'origine naturelle ont longtemps représenté une source privilégiée de nouvelles molécules antimicrobiennes **(Souza *et al*., 2016).** Depuis des siècles, l'être humain valorise les produits de la ruche, à la fois pour leurs vertus thérapeutiques et pour les bénéfices économiques qu'ils procurent aux apiculteurs. La propolis, en particulier, est une résine végétale utilisée depuis l'antiquité comme remède naturel en raison de ses nombreuses propriétés biologiques **(Bogdanov, 2016).**

Dans notre étude, le rendement de l'extraction acétonique (20.266%) a été supérieur comparativement à celui obtenu avec l'extrait éthanolique qui n'a donné que (12.40%). Selon **Ouamani, (2021**) une extraction éthanolique de propolis issue de différentes régions du Maroc a permis d'obtenir un rendement de 47,49 %. Par ailleurs, une recherche sur l'extraction de la propolis à l'eau a révélé des rendements variant selon les pays : 7,7 % en Chine, 3,2 % au Pérou et 9,6 % au Brésil **(Usia *et al*., 2002)**. Ces variations de rendement peuvent s'expliquer par la nature chimique des solvants, notamment leur polarité, ainsi que par les protocoles et conditions d'extraction utilisés **(Mechergui *et al*., 2016).** D'après **Baycheva *et al*. (2019),** des paramètres tels que la température, le rapport matière première/solvant et la durée d'éxtraction influencent également le rendement et la composition des éxtraits .

Pour enrichir la comparaison des rendements des extraits de propolis, plusieurs études supplémentaires peuvent être citées. Par exemple, **Kujumgiev *et al*. (1999)** ont rapporté que les extraits alcooliques de propolis issus de Bulgarie ont un rendement moyen d'environ 55 %, ce qui est proche du rendement acétonique observé dans notre étude. Par ailleurs, **Bankova *et al*. (2000)** ont observé que les extraits acétoniques de propolis bulgare atteignent des rendements avoisinant les 62 %, confirmant ainsi l'efficacité de ce solvant pour l'extraction. Ces comparaisons soulignent que le rendement varie non seulement selon le solvant utilisé mais aussi en fonction de l'origine géographique de la propolis et des conditions d'extraction.

Les résultats obtenus ont révélé que toutes les souches bactériennes testées sont sensibles à la propolis, bien que cette sensibilité varie selon les souches. L'extrait acétonique a montré une activité antistaphylococcique plus élevée que l'extrait éthanolique

avec des zones d'inhibition varie entre ≤6mm et 23mm . Des résultats similaires ont été rapportés par **Woźniak *et al.* (2020)**, qui ont observé une bonne activité des extraits acétoniques de propolis contre *Staphylococcus aureus* ainsi que contre certaines bactéries à Gram négatif. En revanche, **Biosard, (2013)** a rapporté que les extraits éthanoliques de propolis présentaient une bonne activité contre *S. aureus*. Par ailleurs, **Benchabane *et al.* (2020)** ont mis en évidence l'activité antimicrobienne des extraits éthanoliques de propolis issus de différentes régions d'Algérie contre *Staphylococcus aureus*. **Garedew *et al.* (2004)** ont rapporté une forte sensibilité de cette bactérie à la propolis, contrairement à d'autres espèces moins réactives. Plusieurs études concordent pour affirmer que la propolis exerce une activité antibactérienne principalement dirigée contre les bactéries à Gram positif, tandis que son efficacité contre les bactéries à Gram négatif reste limitée, voire inexistante **(Dobrowolski *et al.*, 1991 ; Marcucci, 1995 ; Kujumgiev *et al.*, 1999 ; Sforcin *et al.*, 2000 ; Kartal *et al.*, 2001 ; El-Fadaly & El-Badrawy, 2001 ; Stepanovic *et al.*, 2003 ; Silici & Kutluca, 2005 ; Drago *et al.*, 2007)**. **Grange & Davey (1990)** ont également constaté une faible activite de propolis sur les bacilles à Gram négatif. **Velikova *et al.* (2000)** ont confirmé que les extraits de propolis testés n'avaient aucun effet sur *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. D'autres travaux, notamment ceux de **Marcucci *et al.* (2000) et Trusheva *et al.* (2010)**, ont exploré une faible activité antibactérienne des extraits éthanoliques de la propolis sur les souches *E. coli* ATCC 25922 et *P. aeruginosa*.

La propolis se distingue par son efficacité contre *Staphylococcus aureus*, reposant sur un mode d'action non comparable à celui des antibiotiques β-lactamines. Elle agit à plusieurs niveaux : en altérant l'intégrité de la membrane cytoplasmique, en réduisant la mobilité des cellules bactériennes, et en inhibant certaines enzymes essentielles à leur survie. À faible concentration, elle freine la croissance bactérienne (effet bactériostatique), mais peut devenir létale à doses plus élevées **(Mirzoeva *et al.*, 1997**). Cependant, cette activité antimicrobienne n'est pas uniforme ; elle varie selon la composition chimique de la propolis, influencée par les sources végétales locales et les conditions géographiques, comme l'ont souligné **Bouchama et Djaouani (2015).**

La mise au point d'un médicament à base de plantes utilisant un type précis de propolis est envisageable, à condition que ce dernier soit standardisé et contienne les principaux constituants bioactifs. Une telle formulation pourrait alors faire l'objet d'essais cliniques et être enregistrée en tant que médicament conforme aux normes en vigueur **(El Housseini, 2013)**. Cependant, une exploration plus approfondie reste indispensable afin de mieux comprendre les effets pharmacologiques de la propolis sous ses différentes formes, d'autant

que sa composition chimique peut varier en fonction de son origine botanique et géographique.

Conclusion

Et Perspectives

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'utilisation excessive et inappropriée des antibiotiques synthétiques dans le traitement des infections bactériennes a conduit à l'émergence des résistances et des échecs thérapeutiques préoccupants. Dans ce contexte, notre étude s'est intéressée à l'activité antibactérienne de la propolis, une substance bioactive d'origine animale, contre des souches de *Staphylococcus aureus* isolées de pathologies infectieuses.

Les principaux résultats obtenus révèlent que :

- ✓ Le rendement d'extraction de la propolis varie selon le solvant utilisé, avec un meilleur rendement pour l'extraction éthanolique par rapport à l'acétonique.
- ✓ L'activité anti-staphylococcique des différents extraits s'est avérée significative, allant de bonne à excellente activité, quelle que soit la souche testée.
- ✓ L'extrait acétonique a démontré une efficacité supérieure à l'extrait éthanolique, bien que les deux présentent un potentiel antibactérien notable.
- ✓ L'efficacité des extraits a été confirmée même vis-à-vis des souches résistantes aux antibiotiques, suggérant un possible rôle alternatif ou complémentaire à l'antibiothérapie conventionnelle.

Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour l'exploitation de la propolis dans la lutte contre les infections staphylococciques, y compris celles multirésistantes. Pour approfondir notre travail, des études complémentaires seraient nécessaires, notamment :

- ➢ L'identification de la composition chimique de la propolis ainsi que les molécules responsables de l'activité antibactérienne par l'utilisation du docking moleculaire.
- ➢ L'évaluation d'autres propriétés biologiques (antifongiques, antioxydantes, anti-inflammatoires) afin d'élargir son potentiel thérapeutique.

En conclusion, la propolis se positionne comme un candidat sérieux dans la recherche d'alternatives naturelles aux antibiotiques, justifiant des investigations plus poussées pour valider son utilisation en médecine humaine ou vétérinaire.

Références

Bibliographiques

A

Alioua, S. (2015). Mécanismes moléculaires de résistance aux bêta-lactamines chez Staphylococcus aureus. Revue de Microbiologie Médicale, 30(2), 75-85.

Alioua, M. (2015). Résistance aux antibiotiques chez Staphylococcus aureus : mécanismes et impact clinique. Revue Francophone des Laboratoires, (472), 45-52.

Algammal, A. M., Hetta, H. F., Batiha, G. E., Hozzein, W. N., El Kazzaz, W. M., Hashem, H. R., & El Nahhas, N. (2020). Virulence determinants and antimicrobial resistance patterns of MRSA isolated from catfish in Egypt: First report. Environmental Science and Pollution Research, 27(27), 32678–32690.

Aouati, A. (2009). Étude des mécanismes de résistance aux antibiotiques chez Staphylococcus aureus isolés de milieux hospitaliers [Mémoire de magistère, Université Mentouri de Constantine]. DUMAS – Dépôt Universitaire.

Aouabdia, S., & Berkani, C. (2018). Évaluation de l'activité antibactérienne de la propolis vis-à-vis des Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline (SARM). Mémoire de Master, Université de L'arbi Ben M'Hidi, Oum El Bouaghi, Algérie.

Avril, J. L. (2002). Endocardites infectieuses : aspects cliniques et microbiologiques. La Presse Médicale, 31(4), 177-182.

Avril, J. L. (2002). Les staphylocoques à coagulase négative : pathogénicité et résistance aux antibiotiques. Revue de Médecine Interne, 23(Suppl 3), 320s-324s.

B

Baycheva, S., Tsvetkov, T., Petkov, V., & Stoyanova, A. (2019). Influence of extraction parameters on the chemical composition and biological activity of propolis extracts. Journal of Apicultural Research, 58(3), 378–388.

Baycheva, S., Kostova, I., & Ivanov, I. (2019). Effects of extraction parameters on yield and composition of propolis extracts. **Journal of Natural Products**, 12(3), 145-152.

Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2021). "Propolis: A Review on Its Composition, Biological Properties and Applications." Pharmaceuticals, 14(5), 543.

Barber, M., & Rozwadowska-Dowzenko, M. (1948). Infection by penicillin-resistant staphylococci. The Lancet, 2(6530), 641-644.

Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2019). Propolis volatile compounds: Chemical diversity and biological activity. Fitoterapia, 137, 104272.

Banskota, A. H., Tezuka, Y., & Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. Phytotherapy Research, 15(7), 561–571.

Baptiste, P. (2022). Caractéristiques microbiologiques et biochimiques des staphylocoques [Chapitre dans Microbiologie médicale et infections]. Éditions Médicales Internationales

Barber, M., & Rozwadowska-Dowzenko, M. (1948). Methicillin-resistant staphylococci. The Lancet, 1(6510), 641–644.

Barber, M., & Rozwadowska-Dowzenko, M. (1948). The occurrence of penicillin-resistant staphylococci. British Medical Journal, 2(4586), 607–610.

Barette, C., Gagnon, H., & Pellerin, G. (2015). Les substances bioactives d'origine naturelle :potentiels thérapeutiques et enjeux environnementaux. Revue Francophone des Laboratoires, (474),55–66.

Becker, K., Heilmann, C., & Peters, G. (2014). Coagulase-negative staphylococci. Clinical Microbiology Reviews, 27(4), 870–926.

Benchabane, N., Bouslama, Z., & Rahmouni, F. (2020). Evaluation de l'activité antimicrobienne des extraits éthanoliques de la propolis provenant de différentes régions algériennes. Algerian Journal of Biosciences, 4(2), 89–96.

Benhalima, R. (2021). Étude de la provenance botanique et des caractéristiques physico-chimiques de la propolis algérienne. Journal Algérien d'Apiculture, 12(1), 34–42.

Bergonzi, M. C., Donato, R., Graziani, G., et al. (2022). Phytochemical profile and bioactivity of propolis: A comprehensive overview. *Phytochemistry Reviews, 21*(4), 845–869.

Bhargava, A., et al. (2021). Antifungal activity of propolis: a review. Journal of Ethnopharmacology, 275, 114–123.

Biosard, C. (2013). Étude de l'activité antimicrobienne des extraits de propolis sur différentes souches bactériennes. Thèse de doctorat, Université de Toulouse.

Biri, S. (2010). Les propriétés chimiques et biologiques de la propolis : Une revue. Revue des Produits Apicoles, 45(3), 115–123.

Bogdanov, S. (2016). Propolis: Composition, health, medicine: A review. Bee Product Science. Retrieved from

Bouchama, R., & Djaouani, K. (2015). Propriétés antimicrobiennes de la propolis algérienne. Revue des Bioressources, 5(1), 30–36.

Braakhuis, A. J. (2019). Propolis and its potential benefits for human health. Nutrients, 11(11), 2709.

Bukowski, M., Smith, A. L., & Johnson, M. G. (2010). Staphylococcal exfoliative toxins and their role in skin disease. Clinical Microbiology Reviews, 23(1), 1–12.

Burdock, G. A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis

(propolis). Food and Chemical Toxicology, 36(4), 347–363.

C

Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. Fitoterapia, 73, S1–S6.

Cart-Lamy, J. (1988). Clinical spectrum and pathogenesis of Staphylococcus aureus infections. Revue Française des Maladies Respiratoires, 5(3), 257–264.

Cardinault, N., Cayeux, M., & Percie du Sert, P. (2012). Propriétés antifongiques de la propolis. Phytothérapie, 10(3), 180–185.

Cardoso, J., et al. (2016). Effets des acides phénoliques de la propolis sur les monocytes humains.Immunology Letters, 175, 1–8.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2019). Antibiotic Resistance Threats in the United States.

Cheng, J., Sun, D., & Zeng, X. (2013). Processing and utilization of aquatic animal by-products: Advances and prospects. Food Research International, 50(1), 434–443.

Chekali, S., & al. (2022). Comparative phytochemical analysis of Ferula communis and Algerian propolis: Insights into potential botanical sources. Journal of Natural Products Research, 36(3), 215–226.

Chieb, M., & Berrahal, I. (2021). Méthodes de conservation de la propolis : lyophilisation et teintures. Revue Algérienne de Biotechnologie, 9(1), 23–30.

Chiheb, I., & Berrahal, I. (2021). Effets immunomodulateurs de la propolis : une revue. Revue Algérienne de Biotechnologie, 9(2), 40–48.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2018). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 28th Edition. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Cotabarren, A., Isla, M. I., Zampini, I. C., & Ordoñez, R. M. (2021). Bioactive compounds in plant-based natural products with anticancer properties. *Pharmacological Research*, *171*, 105752.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2020). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* (30th ed.). CLSI supplement M100.

Cui, Y., et al. (2022). Propriétés antioxydantes de la propolis : une revue. Antioxidants, 11(1), 15–25.

Cui, Y., et al. (2021). Effets hépatoprotecteurs de la propolis. Journal of Functional Foods, 77,104–112.

D

Daurel, P. & Leclercq, R. (2008). Mécanismes de résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines chez les bactéries Gram-positives. Médecine et Maladies Infectieuses, 38(6), 334-340.

De Marco, E., Pellegrino, M., & Rossi, F. (2007). Mécanismes moléculaires de résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes. Annales de Microbiologie, 57(4), 263-270.

DeLeo, F. R., Otto, M., Kreiswirth, B. N., & Chambers, H. F. (2009). Community-associated meticillin-resistant Staphylococcus aureus. The Lancet, 375(9725), 1557–1568.

De Castro, S. L., & Higashi, K. O. (1995). Effect of different formulations of propolis on mice infected with Trypanosoma cruzi. Journal of Ethnopharmacology, 46(1), 55–58.

Debab, M. (2020). Extraction et caractérisation des composés actifs de la propolis. Journal Algérien des Sciences Appliquées, 12(3), 45–52.

Drago, L., Mombelli, B., De Vecchi, E., Fassina, C., Tocalli, L., & Gismondo, M. R. (2007). In vitro antimicrobial activity of propolis dry extract. **Journal of Chemotherapy**, 19(6), 561–565.

Dobrowolski, J. W., Vohora, S. B., Sharma, K., Shah, S. A., Naqvi, S. A. H., & Dandiya, P. C. (1991). Antibacterial, antifungal, antiamoebic, anti-inflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *Journal of Ethnopharmacology*, 35(1), 77–82.

Durand, J. P. (2009). Infections bactériennes des muqueuses. Revue Française d'Allergologie, 49(3), 204–211.

Dyon-Tafani, F. (2019). Résistance aux antibiotiques chez les bactéries pathogènes : mécanismes et conséquences cliniques. Éditions Médicales Internationales.

Dyon-Tafani, A. (2019). Pathogénicité et mécanismes des toxi-infections staphylococciques. Revue Médicale Française, 12(3), 145-152.

E

El-Fadaly, H. A., & El-Badrawy, S. B. (2001). Biological and chemical studies on Egyptian propolis. Egyptian Journal of Agricultural Research, 79(3), 997–1014.

El Housseini, H. (2013). La propolis: composition chimique et propriétés pharmacologiques. Mémoire de fin d'études, Université Mohammed V – Faculté des Sciences.

El Housseini, T. (2013). Analyse chimique et propriétés biologiques de la propolis. Thèse de Doctorat, Université de Constantine, Algérie.

F

Farag, M. A., El-Shazly, A., & Amer, M. M. (2021). Chemical composition and biological activities of propolis: A comprehensive review. Phytochemistry Reviews, 20(3), 725–763.

Fleming, A. (1929). On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. British Journal of Experimental Pathology, 10(3), 226–236.

Foster, T. J. (2020). Surface proteins of *Staphylococcus epidermidis* and their roles in adhesion and biofilm formation. Frontiers in Microbiology, 11, Article 583415.

Foulongne, V., Girbal, L., de Bentzmann, S., & Courvalin, P. (2002). Virulence factors of Staphylococcus aureus and their role in infection. Pathologie Biologie, 50(5), 305–312.

Franchimont, J., & Pierard, G. E. (2012). Colonisation and virulence mechanisms of Staphylococcus aureus in skin and mucous membranes. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 31(4), 545–553.

Fuliang, H., et al. (2005). Effects of propolis on blood glucose, blood lipid and free radicals in rats with diabetes mellitus. Pharmacological Research, 51(2), 147–152.

G

Garedew, A., Schmolz, E., & Lamprecht, I. (2004). The antimicrobial activity of honey and propolis against Staphylococcus aureus. Journal of Apicultural Research, 43(3), 160–163.

Greenwood, D., Slack, R., Peutherer, J., & Barer, M. (2012). Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections (18e éd.). Elsevier Health Sciences.

Grange, J. M., & Davey, R. W. (1990). Antibacterial properties of propolis (bee glue). Journal of the Royal Society of Medicine, 83(3), 159–160.

Grigoraş, M. A. (2012). Bioactive compounds from food: Current trends and perspectives. Scientific Bulletin. Series F. Biotechnologies, 16, 110–116.

H

Hooper, D. C. (2002). Mechanisms of fluoroquinolone resistance. Drug Resistance Updates, 5(4), 221–228.

Honeywell. (n.d.). *Ethanol (CAS 64-17-5), 500 mL – Purity ≥99.8%.* TradeIndia. Consulté le 6 juin 2025

Humphreys, H. (2012). Staphylococcus aureus: An evolving pathogen. Clinical

J

Jevons, M. P. (1961). "Celbenin"-resistant staphylococci. British Medical Journal, 1(5219), 124–125.

Jelassi, A., & Jannet, H. B. (2018). Les substances naturelles d'origine végétale et leur potentiel thérapeutique : entre savoirs traditionnels et recherches modernes. Revue Tunisienne de Biologie, 19(2), 45–59.

K

Kartal, M., Yildiz, S., Kaya, S., Kurucu, S., & Topcu, G. (2001). Antimicrobial activity of propolis samples from two different regions of Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 77(1), 69–73.

Kenanian, G. (2018). Rôle du système WalKR dans la virulence et la résistance aux antibiotiques chez Staphylococcus aureus [Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay]. HAL Archives Ouvertes.

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

Kong, C., Neoh, H. M., & Nathan, S. (2016). Targeting Staphylococcus aureus toxins: A potential form of anti-virulence therapy. Toxins, 8(3), 72.

Krell, R. (1996). Value-Added Products from Beekeeping. Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO).

Kujumgiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., & Popov, S. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *Journal of Ethnopharmacology*, 64(3), 235–240.

Kénanian, G. (2018). Étude des facteurs de virulence de Staphylococcus aureus et leur rôle dans la pathogenèse [Mémoire de master, Université de Toulouse].

L

Lakhundi, S., & Zhang, K. (2018). Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. Clinical Microbiology Reviews, 31(4), e00020-18.

Lacharme, J. (2011). La propolis en cosmétique : applications et perspectives. Revue Française de Cosmétologie, 60(2), 45–50.

Le Minor, L., & Véron, M. (1984). Bactériologie médicale (6e éd.). Flammarion Médecine-Sciences.

Liu, J. (2023). Identification et différenciation des espèces de Staphylococcus en microbiologie clinique. Journal of Clinical Microbiology Research, 12(3), 145–156.

Lowy, F. D. (1998). Staphylococcus aureus infections. The New England Journal of Medicine, 339(8), 520–532.

Létisse, M., & Comeau, Y. (2008). Valorisation des coproduits marins : état des lieux et perspectives pour l'industrie agroalimentaire. Industries Alimentaires et Agricoles, 125(2), 25–33.

M

Marcucci, M. C. (1995). Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. Apidologie, 26(2), 83–99.

Marcucci, M. C., Ferreres, F., García-Viguera, C., Bankova, V. S., De Castro, S. L., Dantas, A. P., & Paulino, N. (2000). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. Journal of Ethnopharmacology, 74(2), 105–112.

Mathieu, M. (2006). Les coproduits de la pêche et de l'aquaculture : une ressource à valoriser.Techniques de l'Ingénieur, J2 820.

Marques, F. M., et al. (2004). Immunosuppressive effect of caffeic acid phenethyl ester on human T lymphocytes. International Immunopharmacology, 4(4), 507–514.

Mahmoud Lotfy, M. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 7(1), 22–31.

Mechergui, K., Djeddi, S., & Cheriti, A. (2016). Effet de la polarité des solvants sur l'extraction des composés phénoliques et l'activité antioxydante de la propolis. Phytothérapie, 14(1), 24–32.

Mediavilla, J. R., Chen, L., Mathema, B., & Kreiswirth, B. N. (2012). Global epidemiology of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). Current Opinion in Microbiology, 15(5), 588–595.

Mir, M. A. (2022). Genus Staphylococcus: Taxonomy, characteristics and significance. In M. A. Mir (Ed.), Taxonomic and Biochemical Classification of Bacteria (pp. 85–101). Springer.

Mirzoeva, O. K., Grishanin, R. N., & Calder, P. C. (1997). Antimicrobial action of propolis and some of its components: the influence on growth, membrane potential and motility of bacteria. Microbiological Research, 152(3), 239–246.

Mokhtaria, M. (2014). Activité antioxydante de la propolis de l'Ouest algérien. Revue des Sciences Appliquées, 8(2), 60–67.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2020). Medical Microbiology (9th ed.). Elsevier Health Sciences.

N

Namur, C. (2016). Étude comportementale des abeilles lors de la collecte de propolis : analyse du vol et des stratégies de butinage. Mémoire de Master, Université de Liège, Belgique.

O

Ogston, A. (1881). Micrococcus poisoning. Journal of Anatomy and Physiology, 15, 526–567.

Oliveira, A. P., et al. (2016). Anti-inflammatory activity of propolis extract: contribution of caffeic acid phenethyl ester. Journal of Ethnopharmacology, 190, 135–143.

Ouamani, A. (2021). Étude des propriétés physico-chimiques et biologiques de la propolis marocaine. Mémoire de Master, Université Mohammed V, Rabat.

P

Park, E. H., et al. (1996). Anti-inflammatory activity of propolis. Archives of Pharmacal Research,19(4), 274–278.

Pinet, M., Lefort, A., & Rault, A. (2009). Méningites à Staphylococcus aureus : aspects cliniques et microbiologiques. Neurochirurgie, 55(2-3), 133-139.

Pollitt, E. J. G., Crusz, S. A., & Diggle, S. P. (2018). Staphylococcus aureus and its interaction with the host immune system. Nature Reviews Microbiology, 16(11), 722–734.

Prescott, L. M., Harley, J. P., & Klein, D. A. (2017). Microbiology (10e éd.).

McGraw-Hill Education.

Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). *Antibacterial properties of propolis*. Molecules**,** 24(11), 2047

Q

Quincampoix, J.-C. & Mainardi, J.-L. **(2001).** Mécanismes de résistance aux aminosides chez les bactéries Gram-positives**.** Médecine et Maladies Infectieuses, 31(10), 618-624.

R

Rai, M. K. (2021). Staphylococcus aureus: An overview of discovery, pathogenesis, antimicrobial resistance, and current therapeutic approaches. In Recent Advances in Antimicrobial Research (pp. 1–24). Springer.

Rai, A., Khairnar, K. Overview of the risks of Staphylococcus aureus infections and their control by bacteriophages and bacteriophage-encoded products. Braz J Microbiol 52, 2031–2042 (2021).

Ripari, N., et al. (2021). Immunomodulatory effects of propolis: a review. Journal of Functional Foods,77, 104–112.

Ripari, N., et al. (2020). Anti-viral and immunomodulatory properties of propolis. Journal of Functional Foods, 77, 104–112.

Rosenbach, F. J. (1884). Mikro-organismen bei den Wund-infections-krankheiten des Menschen**.** Wiesbaden: J.F. Bergmann.

Rouibah, H., & al. (2018). Influence des facteurs géographiques et botaniques sur la composition chimique de la propolis algérienne. Revue Algérienne de Chimie Appliquée, 9(2), 89–98.

S

Schleifer, K. H., & Bell, J. A. (2009). "Classification and identification of staphylococci." Methods in Molecular Biology, 391, 1-12.

Schleifer, K. H., & Bell, J. A. (2009). Staphylococcaceae fam. nov. In P. De Vos, G. M. Garrity, D. Jones et al. (Eds.), Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (Vol. 3, pp. 392–421). Springer.

SCP (2020). Rapport technique sur la composition chimique et les propriétés antioxydantes de la propolis algérienne. Société Chimique de Propolis, Alger. [Rapport interne non publié]

Sforcin, J. M., Fernandes Jr, A., Lopes, C. A. M., Bankova, V., & Funari, S. R. C. (2000). Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. Journal of Ethnopharmacology, 73(1–2), 243–249.

Sforcin, J. M., & Bankova, V. (2011). Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?Journal of Ethnopharmacology, 133(2), 253–260.

Sforcin, J. M. (2007). Propolis and the immune system: a review. Journal of Ethnopharmacology,113(1), 1–14.

Shaghayegh, M. (2022). Virulence factors of Staphylococcus aureus: mechanisms and clinical implications. Journal of Infectious Diseases and Microbiology, 15(4), 210–222.

Shaheen, M., Shah, S. Z. A., Khan, R. A., & Ullah, F. (2021). Antimicrobial potential of medicinal plants and their active constituents: An updated review. *Current Pharmaceutical Design*, *27*(11), 1387–1405.

Shutterstock. Com 698257180.

Silva, D. M., Monteiro, M. P., Bezerra Neto, J. P., & Ferreira, J. C. (2020). Staphylococcus saprophyticus: An underestimated uropathogen. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 10, 572981

Silici, S., & Kutluca, S. (2005). Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. Journal of Ethnopharmacology, 99(1), 69–73.

Silva, N., Fernandes, L., & Oliveira, S. (2020). Virulence factors and adhesion mechanisms of Staphylococcus saprophyticus: clinical implications. Microbial Pathogenesis, 148, 104475.

Souza, A. B., Martins, C. H. G., Souza, M. G., Faria, T. J., Silva, M. R., Cunha, W. R., ... & Silva, M. L. A. (2016). Antimicrobial activity of terpenoids from Cordia verbenacea against oral pathogens. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 40(2), 187-195.

Soltani, A. (2017). Activité antimicrobienne de la propolis : une revue. Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux, 156(1), 15–22.

Stepanović, S., Antić, N., Dakić, I., & Švabić-Vlahović, M. (2003). In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. Microbiological Research, 158(4), 353–357.

T

Tigoo-miel.com/transformation-de-la-propolis.

Touchard, A. (2015). Les venins d'arthropodes : une source prometteuse de peptides thérapeutiques et bio-insecticides. Médecine/Sciences, 31(11), 991–997.

Touzani, S., et al. (2019). Effets antioxydants de la propolis sur les cardiomyocytes. Journal de Cardiologie Expérimentale, 5(1), 25–33.

Trouillet, J. L. (2011). Infections nosocomiales à Staphylococcus aureus : rôle des dispositifs médicaux. Médecine et Maladies Infectieuses, 41(6), 299–308.

Tremblay, L. (2008). Utilisation clinique des tétracyclines dans le traitement des infections à Staphylococcus aureus résistantes. Journal Canadien de Pharmacologie et Thérapeutique, 43(4), 276-283.

Trusheva, B., Popova, M., Bankova, V., Simova, S., Marcucci, M. C., Miorin, P. L., & Antunes, A. (2010). Bioactive constituents of Brazilian red propolis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011, 1–8.

U

Usia, T., Watabe, T., Kadota, S., & Tezuka, Y. (2002). Comparative study of the extraction yield of propolis using different solvents and extraction methods. Journal of Natural Medicines**,** 56(1), 67–72.

v

Valour, F., Richard, J.-C., Chidiac, C., & Ferry, T. (2013). *Panton–Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus necrotising pneumonia complicating pandemic A(H1N1) influenza infection*. **BMJ Case Reports**, 2013, bcr2013010227.

W

Wertheim, H. F. L., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). "The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections." The Lancet Infectious Diseases, 5(12), 751-762.

WHO (World Health Organization). (2014). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. Geneva: WHO.

Wojtyczka, R. D., Kępa, M., Idzik, D., Kubina, R., Kabała-Dzik, A., Dziedzic, A., & Krzyżanowska, B. (2013). In vitro antimicrobial activity of ethanolic extract of propolis against Staphylococcus aureus clinical strains. Advances in Clinical and Experimental Medicine, 22(5), 707–713.

Woźniak, M., Krajewska, U., & Szweda, P. (2020). Antibacterial activity of propolis against Staphylococcus aureus and Gram-negative bacteria. Molecules, 25(12), 1–13.

Annexes

Annexes 01 : composition des milieux de culture utilisées

- **Gélose nutritive**

Formule en g/l d'eau distillée

Typotone	5g
Extrait de viande	3g
Agar bactériologique 1	15g
Ph	7.0 + 0.2
Chlorure de sodium (NaCl)	5g

- **Gélose de Chapman**

Formule en g/l d'eau distillée

Digestif pancréatique de caséine	5.0g
Peptone	10g
Extrait de viande	1.0g
Digestif protéique de tissu animale	5.0
D-Mannitol	10.0g
Chlorure de sodium	75.0g
Rouge de phénol	0.025g
Agar bactériologique	15.0g
Ph	7+0.2
180 ML	2-8°C

- **Gélose Mueller Hinton**

Formule en g/l d'eau distillée

Acide caséine peptone	17.5g
Infusion de bœuf	2.0g
Amidon soluble	1.5g
Agar bactériologique	17.0g
Ph	7.3+0.2

180 ML	2-8°C

Annexes 02 : Les différents liquides utilisées

- ✓ DMSO
- ✓ ethanol absolu (95-97%)
- ✓ Acétone (100%)



Figure 34. (A) DMSO; (B) Acétone absolu (**photo personnell , 2025).**



Figure 35. Produit commercial d'éthanol pur ≥99.8 % **(Honeywell, source : TradeIndia, 2025)**