

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



## Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

**Domaine: Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière: Sciences Biologiques**

**Spécialité/Option: Immunologie Appliquée**

**Département: Biologie**

---

### Thème

## Etude de l'effet de la consommation à long terme de la propolis sur le système immunitaire

---

**Présenté par:**

- ATAMNA Nour El houda
- CHEGHIB Abir
- CHERCHARI Djamila

**Devant le jury composé de:**

- Présidente : M<sup>me</sup> : YADJED S
- Examinatrice : M<sup>me</sup> KAIDI S
- Encadreur : M<sup>me</sup> BOUSSENNAN H

Université de Guelma  
Université de Guelma  
Université de Guelma

Septembre 2020

## REMERCIEMENT

*En préambule à ce mémoire je remercie Allah Le Tout Puissant et Le Tout Miséricordieux Qui nous a inspiré et guidé dans le bon chemin et Qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements vont aux membres de jury*

*A Mme YADJED S, Nous exprimons notre profonde et respectueuse gratitude, d'avoir accepté de présider ce modeste travail. ET à Mme KAIDI S, Qui nous a fait l'honneur, d'avoir voulu examiner ce travail.*

*Nos sincères remerciements vont à notre encadreur « Mme BOUSSENNAN H » docteur au département des sciences de la nature et de la vie, université de Quelma.*

*Sans oublier bien évidemment nos camarades et tous les Immunologistes de notre promotion.*

*On adresse enfin nos sincères remerciements à tous nos enseignants pour leur patience pour nous avoir transmis toutes les connaissances acquises et conseils qui nous ont permis d'acquérir beaucoup de savoir.*

*Que ce travail soit le témoignage de notre plus profond respect.*

*Merci à toutes et à tous.*

## *Dédicace*

*À mes parents Saida et Ahmed, à qui je dédie ce travail, votre soutien sans faille m'a été indispensable durant toute ma vie, sans vous rien n'aurait été possible. Merci pour votre aide, vos conseils, votre écoute, votre confiance et votre amour.*

*Vous êtes ma base, ma référence et mon modèle Je prie Dieu le Tout Puissant pour qu'il leur accorde une longue vie pleine de bonheur.*

*À mon frère ,Rida et ma sœur Assia qui ont accompagné ma vie et m'ont toujours soutenu Merci à vous pour tous les bons souvenirs que l'on partage depuis bien longtemps !*

*Et mon adorable petite nièce Cylia .*

*À mes GRANDS PARENTS, oncles, tantes, cousins, cousines, vous faites partie de ma vie, ce travail est aussi pour vous.*

*Nour El houda*

## *Dédicace*

*Tout d'abord, je tiens à remercier le bon Dieu le tout Puissant de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Je dédie ce travail à mes chers parents Fouzia et Razik pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*Bonne santé et longue vie.*

*Je tiens aussi remercier mes frères Amin, Redwan et Yaakoub pour leur appui et leur encouragement et soutien.*

*Mes remerciements profonds aussi à ma chère tante Nadia qui m'a toujours encouragé et m'a toujours soutenu.*

*Abir*

## *Dédicace*

*Tout d'abord, je tiens à remercier le bon Dieu le tout Puissant de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Je dédie ce travail à mes chers parents Fadila et Mourad, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*Bonne santé et longue vie.*

*Je tien également à remercier mon grand-père Miloud pour tout l'amour et le soutien qu'il m'a apporté, et je lui souhaite du bonheur dans la vie.*

*A mes adorables sœurs Amira, Ghoufrane, Zahra pour leur appui et leur encouragement.*

*Djamila*

## Table des matières

Liste des Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé

ملخص

Abstract

Introduction .....01

### Chapitre I : Système immunitaire et la propolis

I. Système Immunitaire.....02

I.1. Définition .....02

I.2. Composants Du Système Immunitaire.....02

I.2.1. Organes Lymphoïdes Primaires (OLP).....03

I.2.1.1. Moelle Osseuse.....03

I.2.1.2. Thymus :.....03

I.2.2. Organes Lymphoïdes Secondaires (OLS)..... 04

I.2.2.1. Rate .....04

I.2.2.2. Ganglions Lymphatiques .....05

I.2.2.3. Systèmes Lymphoïdes Cutanés Et Muqueux.....06

I.3. Cellules Immunitaires .....07

I.3.1. Lignée Myéloïde .....07

I.3.1.1. Monocytes .....07

I.3.1.2. Macrophages.....08

I.3.1.3. Cellules Granulocytaires (Polynucléaires) .....09

I.3.1.4. Granulocytes Neutrophiles : .....09

I.3.1.5. Basophiles : .....10

I.3.1.6. Eosinophiles :.....10

I.3.1.7. Mastocytes .....	10
I.3.1.8. Cellules Dendritiques.....	11
I.3.2. Lignée Lymphoïde .....	12
I.3.2.1. Lymphocytes B .....	12
I.3.2.2. Lymphocytes T.....	13
I.3.2.3. Cellules Natural Killer.....	14
I.4. Substances Solubles .....	14
I.4.1. Immunoglobulines.....	14
I.4.2. Système Du Complément .....	15
I.4.3. Cytokines.....	16

## La propolis

II.1. Définition .....	17
II.1.1. Etymologie .....	17
II.2. Origine de la propolis .....	18
II.3. Composition de la propolis .....	19
II.4. Récolte De La Propolis .....	20
II.4.1. Récolte de la propolis par les abeilles.....	20
II.4.1.1. Conditions De Récoltes.....	21
II.4.2. Récolte Par L'apiculteur.....	21
II.5. Propriétés Physico-Chimiques De La Propolis .....	23
II.5.1. Propriétés physique .....	23
II.5.1.1. Consistance .....	23
II.5.1.2. Couleur .....	23
II.5.1.3. Odeur.....	24
II.5.1.4. Saveur.....	24
II.5.2. Propriétés chimiques .....	24
II.5.2.1. Solubilité.....	24
II.5.2.2. Point de fusion .....	24
II.5.2.3. Densité .....	24
II.6. Conservation .....	24

<b>II.7. Utilisation De La Propolis Par l'Homme.....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.1. Cosmétique.....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.2. Médecine.....</b>	<b>25</b>
<b>II.7.2.1. Effet Antimicrobien.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.2.3. Effet Antibactérien.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.2.4. Effet antiviral.....</b>	<b>27</b>
<b>II.7.2.5. Effet Antifongique Et Antimycosiqu.....</b>	<b>27</b>
<b>II.7.2.6. Effet Antioxydante .....</b>	<b>27</b>
<b>II.7.2.7. Effet Pro Oxydante .....</b>	<b>28</b>
<b>II.7.2.8. Effet Anesthésiant .....</b>	<b>28</b>
<b>II.7.2.9. Effet Antiangiogénique.....</b>	<b>28</b>
<b>II.7.2.10. Effet Anticancéreux.....</b>	<b>28</b>
<b>II.7.2.11. Effet Anti-inflammatoire. ....</b>	<b>29</b>
<b>II.7.3. Technologie alimentaire .....</b>	<b>30</b>
<b>II.8. Toxicité .....</b>	<b>30</b>

## **Chapitre II : Les effets de la propolis**

<b>III.1. L'Effet de la propolis sur les cellules.....</b>	<b>32</b>
<b>III.1.3.L'effet sur les macrophages .....</b>	<b>32</b>
<b>III.1.4.L'effet sur les lymphocytes .....</b>	<b>33</b>
<b>III.1.5.L'effet sur les Natural killer .....</b>	<b>34</b>
<b>III.2. L'effet de la propolis sur les molécules soluble .....</b>	<b>35</b>
<b>III.2.3.L'effet sur le complément .....</b>	<b>35</b>
<b>III.2.4.L'effet sur les cytokines .....</b>	<b>35</b>
<b>III.2.5.l'effet sur les anticorps .....</b>	<b>36</b>
<b>III.3. L'effet de la propolis sur les organes .....</b>	<b>37</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>38</b>

**Référence bibliographique**

## Liste des abréviations

**ADN** : acide désoxyribo nucléique.

**ARN** : acide ribo nucléique.

**BRM** : Modificateur de la Réponse Biologique.

**CAPE**: l'ester phényléthlique de l'acide caféique.

**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité.

**CPA** : cellule présentatrice d'antigène.

**ECF-A** : facteurs chimiotactique de l'anaphylaxie des éosinophiles.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : peroxyde d'hydrogène.

**IFN** : interféron.

**MALT** : tissus lymphoïde associés aux muqueuses.

**MMP** : métallo protéases matricielles.

**NADPH** : nicotinamide d'adénine dinucléotide phosphate.

**OLS** : Organes lymphoïdes secondaire.

**OPL** : Organes lymphoïdes primaires.

**PAF** : facteurs d'activation plaquettaires.

**PAK** : serine/thréonine –protéine kinase.

**PAMPs** : pathogen-associated molecular pattern.

**PBMC** : cellules mononuclées du sang périphérique.

**PNN**: polynucléaires neutrophiles.

**SARM** : staphylococcus aureus résistant à la méticilline.

**SNC** : système nerveux central.

**SRBC** : Globules rouges de mouton (Sheep Red Blood Cells).

**SUHV-1** :suid herpesvirus .

**TGF** : facteur de croissance transformant.

**TNF** : facteur de nécrose tumorale.

**VEGF** : facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire.

**WDS:** water hydrosoluble dérivé.

## Liste des figures

<b>FIGURE</b>	<b>TITRE</b>	<b>PAGE</b>
<b>1</b>	<b>Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires</b>	<b>02</b>
<b>2</b>	<b>La Structure de la moelle osseuse</b>	<b>03</b>
<b>3</b>	<b>La structure du thymus</b>	<b>04</b>
<b>4</b>	<b>La structure de la rate</b>	<b>04</b>
<b>5</b>	<b>La répartition des ganglions lymphatique dans les corps</b>	<b>06</b>
<b>6</b>	<b>La structure des systèmes lymphoïdes cutanés et muqueux</b>	<b>07</b>
<b>7</b>	<b>Un monocyte observe sous microscope</b>	<b>08</b>
<b>8</b>	<b>Des macrophages sous le microscope</b>	<b>09</b>
<b>9</b>	<b>Les cellules granulocytaires du système immunitaire</b>	<b>09</b>
<b>10</b>	<b>la structure d'une mastocyte</b>	<b>11</b>
<b>11</b>	<b>une cellule dendritique</b>	<b>12</b>
<b>12</b>	<b>La différence entre un monocyte et un lymphocyte</b>	<b>14</b>
<b>13</b>	<b>structure des immunoglobulines</b>	<b>15</b>
<b>14</b>	<b>la propolis brute</b>	<b>17</b>
<b>15</b>	<b>Butineuses de propolis dans la ruche</b>	<b>20</b>
<b>16</b>	<b>La propolis sur cadres en bois prélevés d'une ruche d'abeille</b>	<b>22</b>
<b>17</b>	<b>propolis grattée sur des cadres</b>	<b>22</b>
<b>18</b>	<b>Différentes couleurs de propolis selon l'origine de flore naturelle</b>	<b>23</b>

## Liste des tableaux

<b>TABLEAU</b>	<b>TITRE</b>	<b>PAGE</b>
<b>1</b>	<b>Comparaison entre la composition de peuplier (populusnigra) et celle de la propolis</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>Composition chimique de la propolis brute</b>	<b>19</b>

## Résumé

la propolis est un produit de la ruche bien peu connu et exploité localement, il a été toutefois été l'Object de plusieurs études à l'échelle internationale Elles nous décrit les exceptionnelles capacités de la glu résineuse des abeilles, Dotée d'une composition très complexe, qui se montre très efficace pour maintenir un système immunitaire en bonne santé, Grace à une forte action antimicrobienne (grâce à une action bactériostatique et bactéricide sur les bactéries à Gram positif et à Gram négatif). Elle est également un excellent antifongique, notamment, antiviral, anti-inflammatoire, anesthésiant ainsi qu'un excellent stimulant immunitaire, antioxydant et mucolytique et aussi un puissant analgésique et agent de guérison.

Compte tenu de ses effets sur la production d'anticorps et sur différentes cellules du système immunitaire, impliquant la réponse immunitaire les essais ont démontré l'action modulatrice de la propolis sur les macrophages péritonéaux murins, augmentant leur activité. Son action stimulant sur l'activité lytique des cellules tueuses naturelles contre les cellules tumorales, et sur la production d'anticorps, L'effet inhibiteur de la Propolis sur la lymphoprolifération peut être associée à sa propriété anti-inflammatoire. Dans les essais immunologiques, les meilleurs résultats ont été observés lorsque la propolis a été administrée à court terme aux animaux. Car l'effet à long terme et moins efficace.

Les recherches entreprises sur la propolis ont permis de montrer que celle-ci pouvait être une alternative efficace dans bon nombre de troubles et pathologies, mais également en association avec certains traitements pharmacologiques.

Mots clés : Propolis, système immunitaire, effet prolongé.

## ملخص

البروبوليس هو منتج من خلية ويتم استغلالها محليًا ، ولكنها مع ذلك كانت موضوعًا للعديد من الدراسات على المستوى الدولي ، وهي تصف القدرات الاستثنائية للصبغ الراتنجي للنحل تركيبية معقدة للغاية ، والتي ثبت أنها فعالة للغاية في الحفاظ على نظام مناعة صحي ، وذلك بفضل تأثير قوي مضاد للميكروبات (بفضل العمل الجراثيم والجراثيم على البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام). كما أنه مضاد ممتاز للفطريات بما في ذلك ، مضاد للفيروسات ، مسكن ، مضاد للالتهابات ، مخدر بالإضافة إلى محفز مناعي ممتاز ، مضاد للأكسدة ومزيل للبلغم وأيضًا مسكن قوي للآلام وعامل شفاء..

مع الأخذ في الاعتبار تأثيره على إنتاج الأجسام المضادة وعلى خلايا مختلفة من الجهاز المناعي ، بما في ذلك الاستجابة المناعية ، فقد أظهرت الاختبارات تأثير البروبوليس على الضامة البريتونية الفأرية ، مما يزيد من نشاطها. تأثيره المحفز على النشاط التحليلي للخلايا القاتلة الطبيعية ضد الخلايا السرطانية ، وعلى إنتاج الأجسام المضادة ، وقد يترافق التأثير التثبيطي للعكبر على تكاثر اللمف مع خصائصه المضادة للالتهابات. في المقاييس المناعية ، شوهدت أفضل النتائج عندما تم إعطاء البروبوليس للحيوانات على المدى القصير. لأن تأثير على المدى الطويل وأقل فعالية.

أظهرت الأبحاث التي أجريت على البروبوليس أنه يمكن أن يكون بديلاً فعالاً في العديد من الاضطرابات والأمراض ، ولكن أيضًا مع علاجات دوائية .

الكلمات المفتاحية: تأثير طويل الأمد البروبوليس، الجهاز المناعي.

## **Abstract**

Propolis is a product from the Beehive that is little known and exploited locally, but which has nevertheless been the object of many studies on an international scale. They describe the exceptional capacities of the resinous glue of bees, endowed with a very complex composition, which is shown to be very effective in maintaining a healthy immune system, thanks to a strong antimicrobial action (thanks to a bacteriostatic and bactericidal action on Gram positive and Gram negative bacteria). It is also an excellent antifungal including, antiviral, analgesic, anti-inflammatory, anesthetic as well as an excellent immune stimulant, antioxidant and mucolytic and also a powerful pain reliever and healing agent.

Taking into account its effects on the production of antibodies and on various cells of the immune system, involving the immune response, tests have demonstrated the modulatory action of propolis on murine peritoneal macrophages, increasing their activity. Its stimulating action on the lytic activity of natural killer cells against tumor cells, and on the production of antibodies. The inhibitory effect of Propolis on lymphoproliferation may be associated with its anti-inflammatory property. In immunoassays, the best results were seen when propolis was administered short-term to animals. Because the long-term effect and less effective.

Research undertaken on propolis has shown that it could be an effective alternative in many disorders and pathologies, but also in association with certain pharmacological treatments.

Keys words: Propolis, immune system, prolonged effect.

## Introduction

Les abeilles existent depuis 125 millions d'années et leur succès d'évolution leur a permis de devenir une pérenne espèce pouvant exploiter pratiquement tous les habitats de la planète. Ce succès est dû à la chimie et à l'application des produits spécifiques que les abeilles fabriquent : miel, cire d'abeille, venin, pollen, gelée royale et propolis (1).

La propolis s'inscrit dans la médecine naturelle le plus souvent comme complément des traitements conventionnels. En effet, les recherches entreprises durant ces dernières années ont permis de montrer que ce produit de la ruche pouvait être une alternative efficace dans un bon nombre de troubles et de pathologies. Mais également en association avec certaines médications (2).

La propolis est un produit de consommation courante, c'est une résine végétale, elle est collectée par les abeilles et a une odeur balsamique et une couleur variable selon ses origines végétales. En effet, la propolis ou colle d'abeille est un mélange complexe de plusieurs composés organiques, et inorganiques, c'est un produit précieux de la ruche à cause de ses propriétés antibiotiques, antivirales, antifongiques, anti oxydantes, anti cancérigènes (2) et thérapeutiques liées à sa composition riche en polyphénol et flavonoïdes (3).

En effet la consommation quotidienne ou à long terme de la propolis peut avoir des effets divers voire néfastes sur l'organisme entier. Notre travail qui consiste à étudier l'effet de la consommation prolongée de la propolis sur le système immunitaire est divisé en deux chapitres :

-Le premier chapitre consiste à décrire le système immunitaire et de décrire la propolis, son origine et ses différents composants et ses effets thérapeutiques.

- Le deuxième chapitre consiste à discuter les différents travaux effectués sur l'effet de la propolis sur les cellules et les organes de l'immunité

- Le troisième chapitre consiste à discuter les différents travaux effectués sur l'effet de la propolis sur les cellules et les organes de l'immunité.

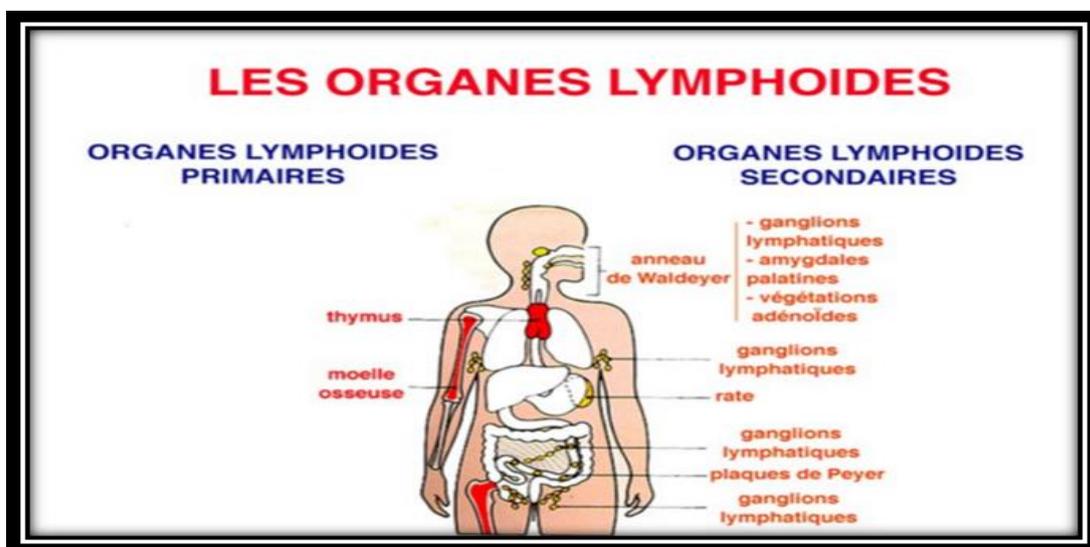
## I. Le système immunitaire

Au bout de 400 millions d'années, l'évolution nous a donné un appareil de défense hautement différencié et adaptable, le système immunitaire. Il nous protège contre les micro-organismes, les matières étrangères et toxiques, et les cellules malignes. L'évolution permanente de ce système a été la condition préalable à la survie des organismes vivants face aux attaques continues des milieux intérieurs et extérieurs. Par conséquent, le système immunitaire a appris à éviter les réponses destructrices vis-à-vis des éléments de son propre corps. Par ailleurs, la majorité des réponses immunologiques ont une durée limitée et sont contrôlées par des mécanismes régulateurs qui servent à éviter des réactions excessives (4).

### I.1. Définition

Le système immunitaire est chargé de la défense de notre organisme contre les éléments extérieurs (virus, bactéries, parasites, champignons,) et de l'élimination des substances étrangères à l'organisme. Il consiste en un ensemble de moyens (organes, tissus, cellules et molécules) permettant de répondre rapidement, de façon souvent spécifique et efficace aux agressions de nombreux pathogènes auxquels nous sommes confrontés (5).

### I.2. Les composants du système immunitaire



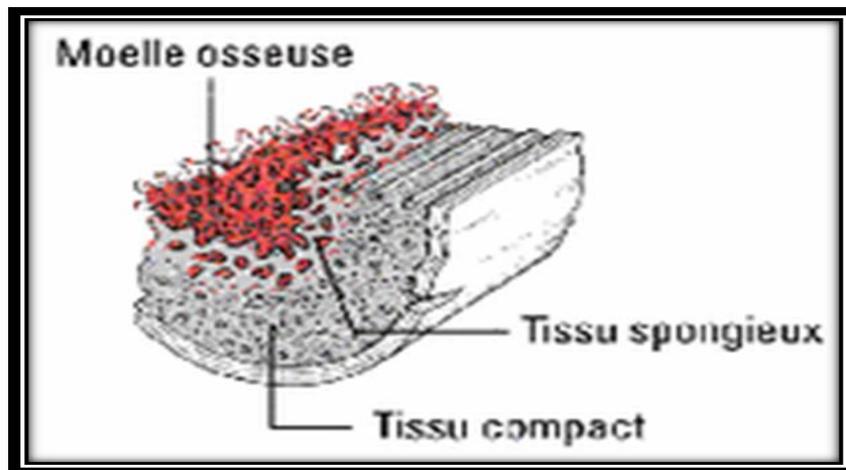
**Figure 1:** Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires (6)

### I.2.1. Organes lymphoïdes primaires (OLP)

Les organes lymphoïdes primaires sont composés du thymus, de la moelle osseuse et du foie (chez le fœtus). Les lymphocytes immatures générés par l'hématopoïèse effectuent leur maturation dans ces OLP où ils acquièrent une spécificité antigénique particulière. Ce n'est qu'après cette maturation qu'un lymphocyte devient une cellule immunocompétente. Chez les mammifères, les cellules T effectuent leur maturation dans le thymus et les cellules B dans la moelle osseuse (7).

#### I.2.1.1. Moelle osseuse

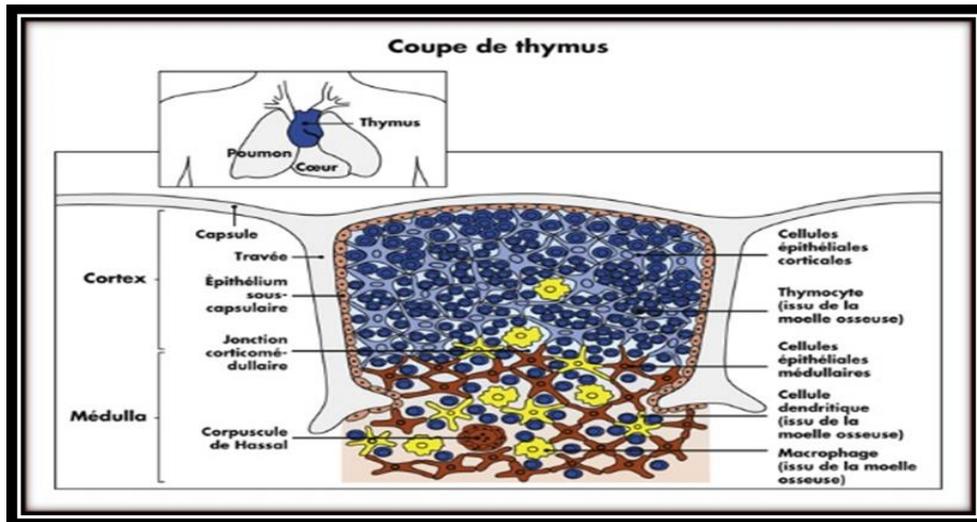
La moelle osseuse est un organe lymphoïde hématopoïétique puisqu'on y trouve toutes les lignées sanguines qui naissent au niveau de la moelle rouge des os (Figure2), certaines d'entre elles (ex lymphocytes B) y achèvent leur maturation par contre d'autres requièrent un passage par d'autres organes avant d'atteindre leur maturation tel que le lymphocyte T qui doivent obligatoirement passer par le thymus. (8)



**Figure 2:** Structure de la moelle osseuse (8)

#### I.2.1.2. Le thymus

Le thymus est un organe lymphoïde primaire reposant sur le cœur et est colonisé par des cellules souches provenant de la moelle osseuse qui se différencient en lymphocytes T, cette structure est bilobée et est organisée en lobules séparés par des travées de tissu conjonctif dont chacun est structurée dans un cortex et une médulla (9).



**Figure 3:** structure du thymus (10)

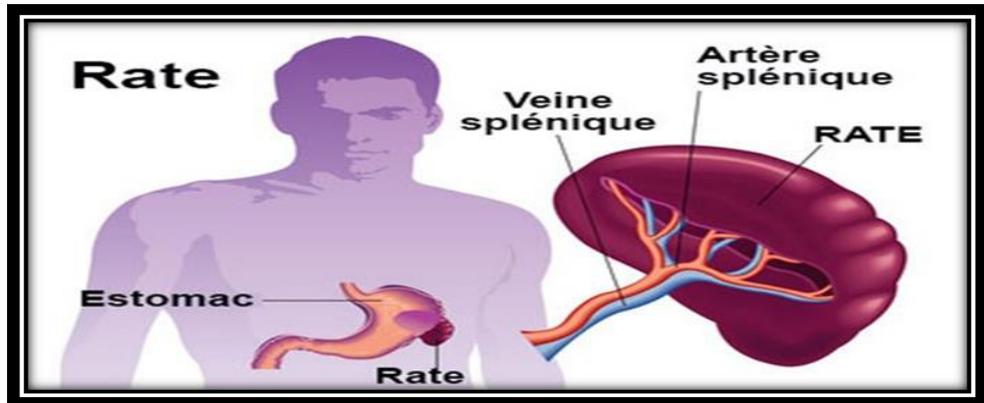
### I.2.2. Organes lymphoïdes secondaires (OLS)

Les plus organisés de ces organes sont la rate et les ganglions. Alors que les ganglions lymphatiques sont spécialisés dans la capture antigénique venant des tissus environnants, la rate est spécialisée dans la filtration du sang et la capture des antigènes circulants. Ces deux OLS comprennent non seulement des follicules primaires constitués d'un réseau de cellules dendritiques folliculaires et de petites cellules B au repos, mais également des régions distinctes supplémentaires d'activité de cellules T et de cellules B, le tout entouré d'une capsule fibreuse. Un tissu lymphoïde un peu moins organisé, appelé tissu lymphoïde associé muqueux (MALT) est également rencontré dans différentes régions du corps comme les plaques de Peyer (dans l'intestin), les amygdales et l'appendice ainsi que les nombreux follicules de la lamina propria des intestins et des muqueuses qui bordent les voies aériennes supérieures, les bronches et le tractus génital (7).

#### I.2.2.1. La rate

Est un organe abdominal qui joue le même rôle dans les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes transportés par voie sanguine que celui des ganglions lymphatiques dans les réponses dirigées contre les antigènes transportés par la lymphe. Le sang pénétrant dans la rate est filtré par un réseau de canaux (sinusoïdes). Les antigènes transportés par le sang sont capturés et concentrés par les cellules dendritiques et les

macrophages dans la rate. La rate contient un nombre important de phagocytes, qui ingèrent et détruisent les microbes du sang (6).



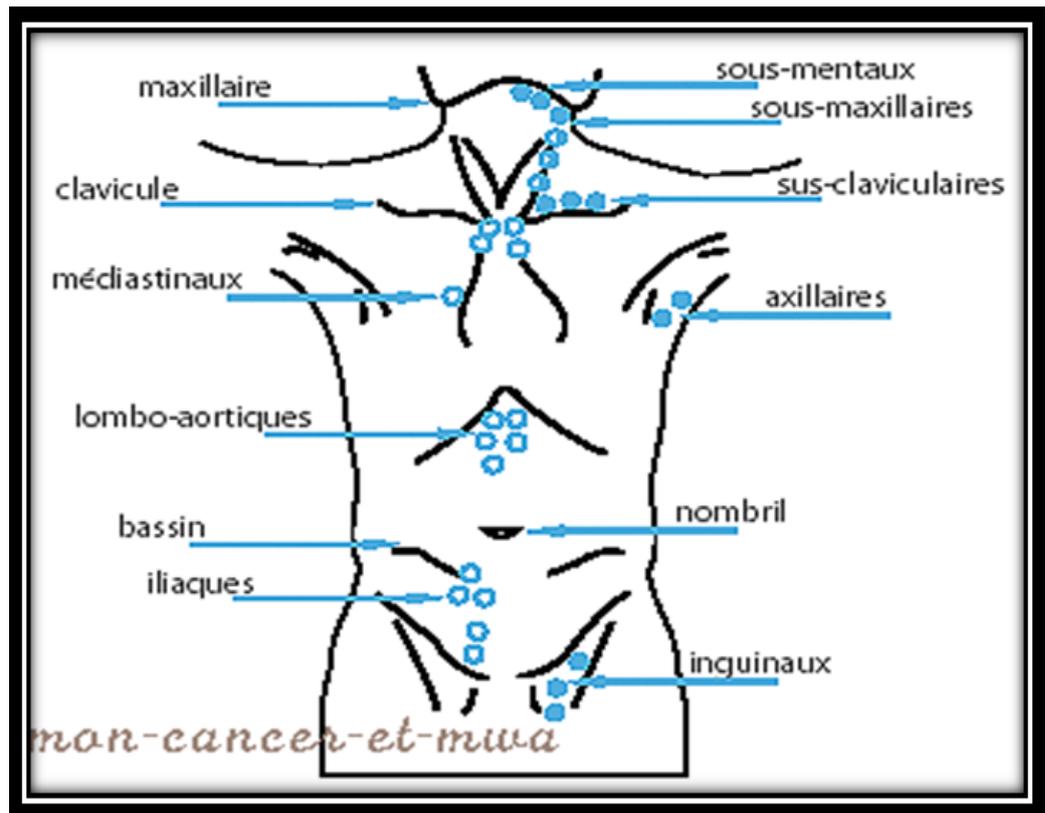
**Figure 4:** structure de la rate (11)

### **I.2.2.2. Les ganglions lymphatiques**

Sont des agrégats nodulaires de tissus lymphoïdes situés le long des voies lymphatiques qui traversent l'organisme. Les fluides produits par tous les épithéliums et les tissus conjonctifs, ainsi que par la plupart des organes parenchymateux de l'organisme, sont drainés par les lymphatiques qui transportent ce fluide, appelé lymph, des, tissus vers les ganglions lymphatiques (6).

Par conséquent, la lymphe contient un mélange de substances qui sont issues des épithéliums et des tissus. Lorsque la lymphe traverse les ganglions lymphatiques, les CPA se trouvant dans les ganglions lymphatiques sont en mesure de prélever un échantillon des antigènes des microbes qui peuvent pénétrer à travers les épithéliums dans les tissus (6).

En outre, les cellules dendritiques prélèvent les antigènes des microbes à partir des épithéliums et les transportent jusqu'aux ganglions lymphatiques. Le résultat de ces phénomènes de capture et de transport des antigènes est que les antigènes des microbes qui pénètrent à travers les épithéliums ou colonisent les tissus sont concentrés dans les ganglions lymphatiques drainant la lymphe de ces territoires (6).

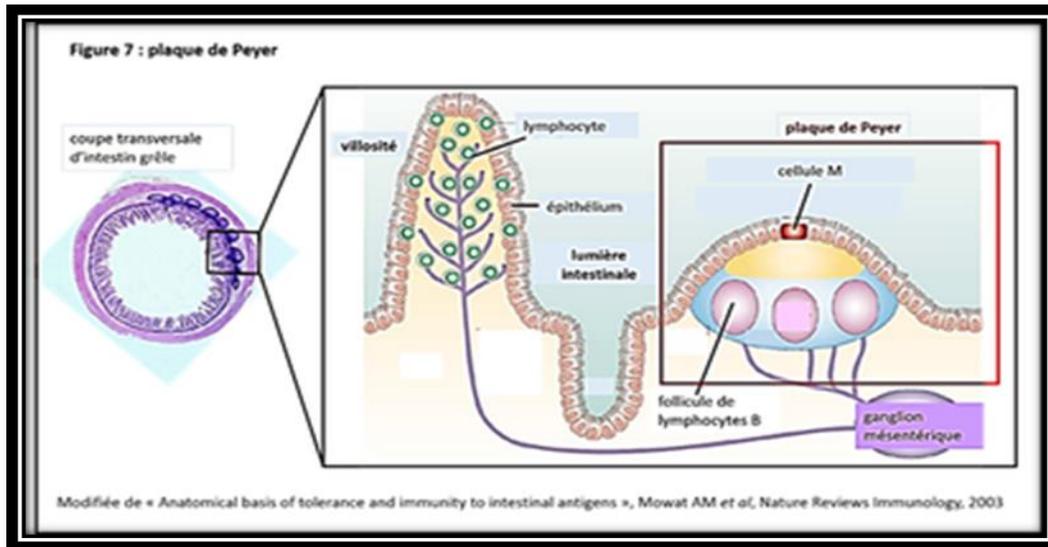


**Figure 5:** la répartition des ganglions lymphatique dans les corps (12)

### I.2.2.3. Les systèmes lymphoïdes cutanés et muqueux

Sont respectivement situés sous les épithéliums de la peau et des tractus gastro-intestinal et respiratoire. Les amygdales pharyngiennes et les plaques de Peyer de l'intestin constituent deux formations lymphoïdes annexées aux muqueuses. À tout moment, plus de la moitié des lymphocytes de tout l'organisme se trouvent dans les muqueuses, ce qui reflète l'importance de ces tissus ; beaucoup de ces lymphocytes sont des cellules mémoire (6).

Les tissus lymphoïdes cutanés et muqueux sont les sites de réponses immunitaires dirigées contre les antigènes pénétrant dans les épithéliums (6).



**Figure 6** : structure des systèmes lymphoïdes cutanés et muqueux (13)

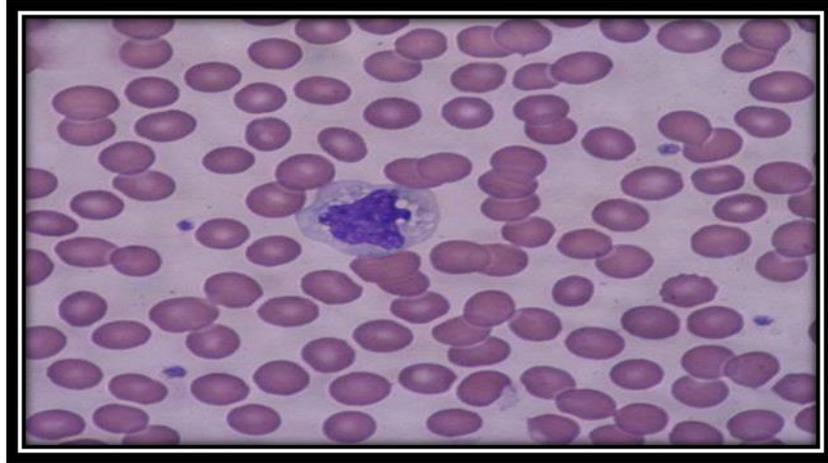
### I.3. Les cellules immunitaires

#### I.3.1. La lignée myéloïde

Une progéniture myéloïde commune est le précurseur des cellules du système immunitaire inné : les macrophages, les granulocytes, les mastocytes et les cellules dendritiques. Il peut également se différencier en mégacaryocytes et en globules rouges (14).

##### I.3.1.1. Les monocytes

Dans le sang, la forme circulante est encore immature et s'appelle le monocyte. Ces cellules restent 70 heures dans le sang chez les humains, 18 heures chez la souris et 20 à 30 heures chez les bovins. Elles ont un diamètre compris entre 10 et 15  $\mu\text{m}$ , un noyau en forme d'haricot et un cytoplasme contenant de fines granulations qui sont des lysosomes, des vacuoles phagocytaires et des filaments squelettiques. Il existe deux types de monocytes. Le premier est appelé inflammatoire car il est rapidement recruté du sang vers le site tissulaire inflammatoire. Et le second peut être la source des macrophages résidents et de certaines cellules dendritiques. Une fois que les monocytes entrent dans les tissus, ils sont alors matures et sont appelés macrophages (15).

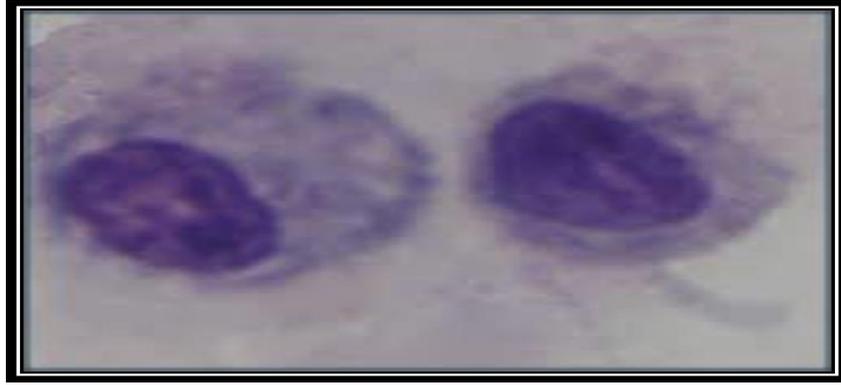


**Figure 7** : un monocyte observe sous microscope (16)

### I.3.1.2. Les macrophages

Sont des phagocytes mononucléaires dérivés des monocytes sanguins. Ils sont dispersés dans tout le corps et parfois dans le parenchyme de certains organes. Il s'agit d'une population hétérogène, qui, selon le tissu hôte, prend des noms différents :

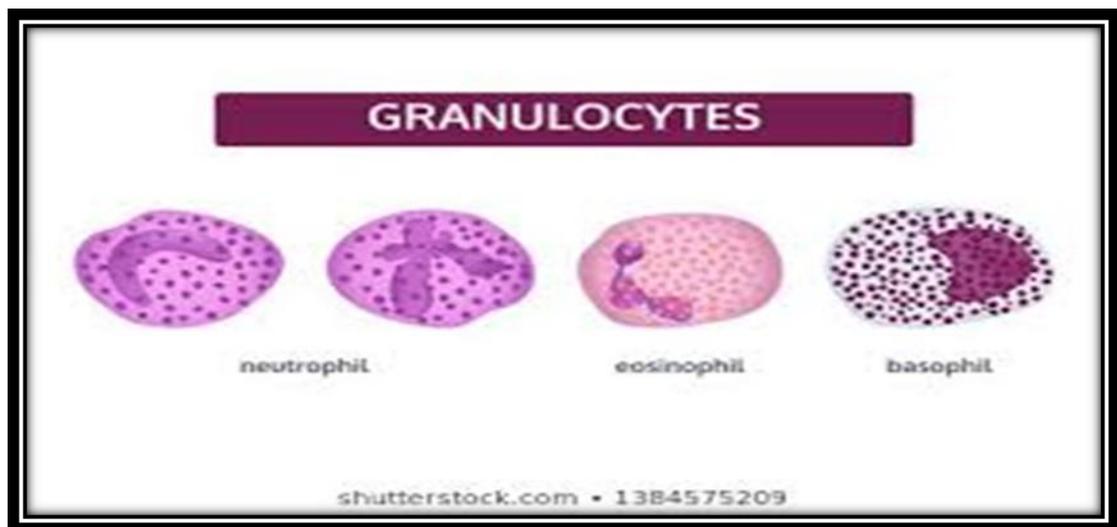
- ❖ Les histiocytes.
- ❖ Les cellules de Küpffer (ou Kupffer ou Küpfer) dans le foie.
- ❖ Les macrophages alvéolaires des voies respiratoires.
- ❖ La microglie (ou microgliocytes) du système nerveux central,
- ❖ Les ostéoclastes dans le tissu osseux.
- ❖ Les macrophages ont des fonctions très variées.
- ❖ Ils supervisent la réaction immunitaire grâce à l'élaboration de cytokines chimiotactiques qui recrutent d'autres cellules comme les PNN sur le site de l'inflammation.
  - ❖ Ils peuvent englober et détruire les microbes.
  - ❖ Ils ingèrent des cellules mortes ou apoptiques .
  - ❖ Ils initient aussi la réponse adaptative en présentant les antigènes aux lymphocytes T CD4+.
  - ❖ via leur antigène CMH de classe II. Ils ne semblent pas efficaces sur les cellules naïves mais attirent les cellules activées.
- ❖ Ils stimulent la réparation des tissus endommagés en favorisant l'angiogénèse et la fibrose. (10) (15)



**Figure 8** : des macrophages sous le microscope (17)

### I.3.I.3. Les cellules granulocytaires (polynucléaires)

Ces cellules sont classées selon leur morphologie en neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Chaque sous-population possède un rôle spécifique. (18) (15).



**Figure 9** : les cellules granulocytaires du système immunitaire (19)

### I.3.1.4. Les granulocytes neutrophiles

Sont des phagocytes polynucléaires spécialisés dans la destruction des pathogènes grâce à un large éventail de composants. Ce sont les leucocytes les plus abondants (entre 40 et 70% du nombre total des leucocytes, ou 99% des granulocytes) (18) (15).

Les neutrophiles sont des phagocytes et jouent un rôle important en entrant dans les foyers infectieux où ils ingèrent et tuent des pathogènes extracellulaires. (14).

**I.3.1.5. Les basophiles**

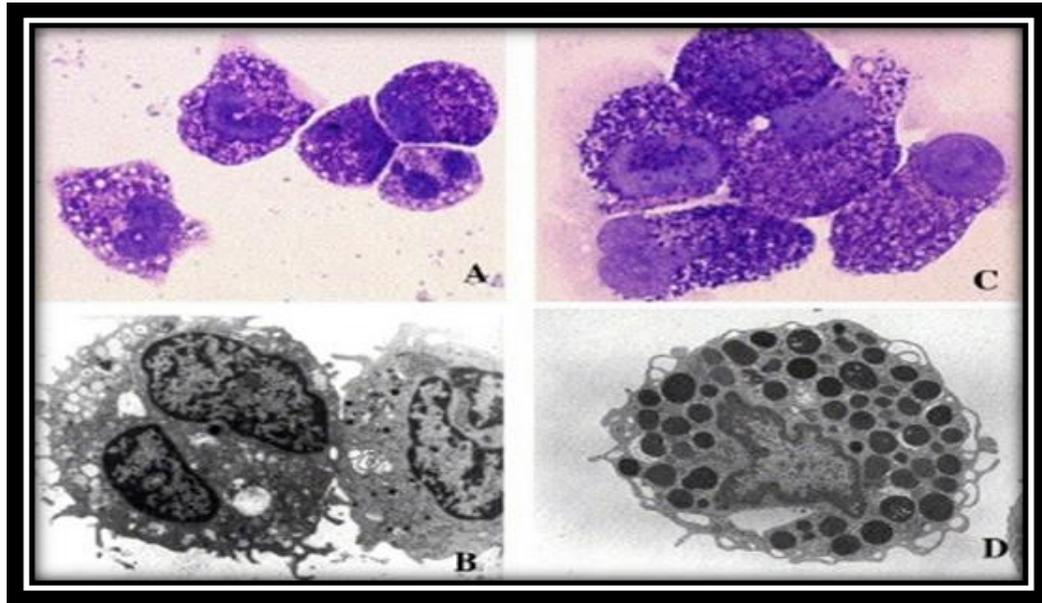
Sont les granulocytes sanguins les moins représentés (0,5-1,5% des leucocytes circulants chez l'homme). Leur diamètre est compris entre 5-10  $\mu\text{m}$ . Comme tous les polynucléaires, ils possèdent un noyau condensé bilobé et des granules moins nombreux et plus larges que ceux des mastocytes, riches en histamine. Ils sont générés et mûrissent en 2,5 jours dans la moelle osseuse. Leur développement nécessite de l'IL-3, du GM-CSF, de l'IL-5 et de l'IL-4. Ils circulent dans le sang brièvement (6 heures), à la périphérie des vaisseaux puis vont dans les tissus périphériques où ils peuvent vivre jusqu'à deux semaines et sont impliqués dans les infections parasitaires et l'inflammation allergique. Ils sont très présents dans le foie, les poumons, la rate ainsi que le sang. Il faut noter leur absence des nœuds lymphatiques et des plaques de Peyer (20) (21) (22).

**I.3.1.5. Les éosinophiles**

Sont des granulocytes sanguins qui possèdent des granulations contenant des enzymes capables de détruire les membranes des bactéries, des virus et des parasites mais elles peuvent aussi léser les tissus de l'hôte. Ce sont des cellules granuleuses avec un noyau bilobé contenant une chromatine très condensée et elles fixent fortement l'éosine. Elles mesurent entre 12 et 17  $\mu\text{m}$  de diamètre et représentent entre 1 et 6% des leucocytes sanguins chez l'homme et entre 0 et 20% chez les bovins (10) (22).

**I.3.1.6. Les mastocytes**

Le mastocyte est une cellule granuleuse présente essentiellement dans les tissus conjonctifs, qui se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques. Une de ces principales caractéristiques est d'exprimer à sa membrane le récepteur de haute affinité des IgE ( $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ ), dont l'agrégation par des complexes IgE-allergène induit la dégranulation mastocytaire, événement à l'origine des réactions d'hypersensibilité immédiate. Les mastocytes produisent de nombreux médiateurs physiologiques (l'histamine, l'héparine, les prostaglandines, le PAF, l'ECF-A, des leucotriènes et des enzymes protéolytiques) qui jouent un rôle important dans des processus variés : hypersensibilité de type immédiate, inflammation, défense vis-à-vis de certaines bactéries ou parasites, réponse à une prolifération tumorale, processus de cicatrisation et de fibrose, angiogenèse (7).



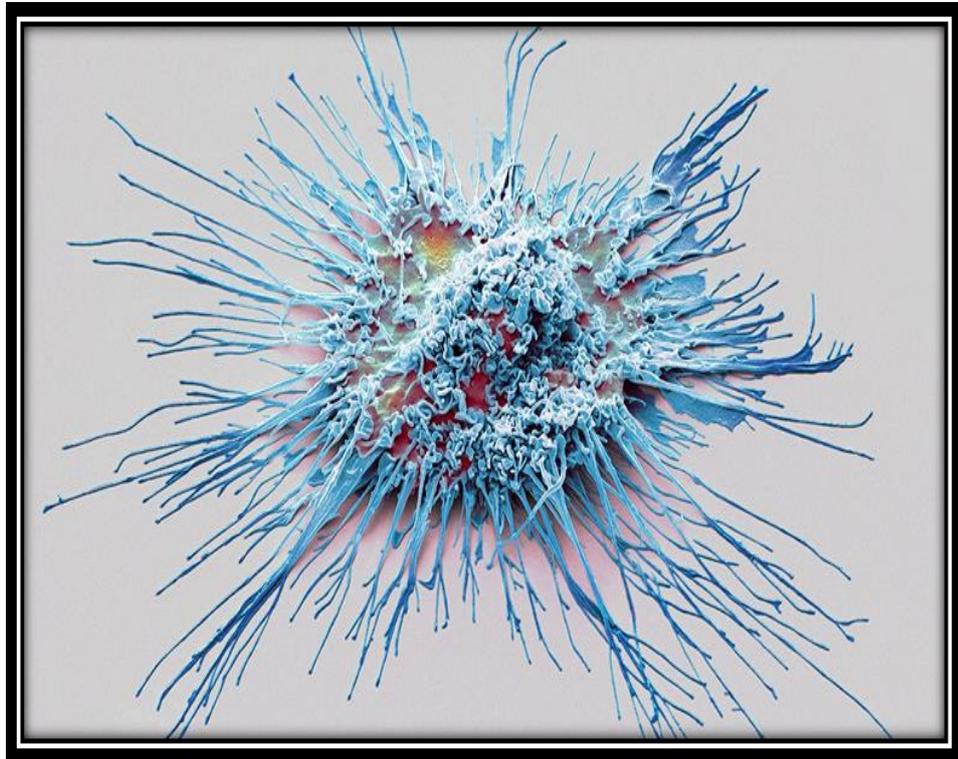
**Figure 10:** la structure d'une mastocyte (23)

### I.3.1.7. Les cellules dendritiques

Sont des phagocytes mononucléaires très efficaces et spécialisées dans la présentation d'antigènes aux cellules T naïves, ce qui fait de ces cellules un lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elles ont été découvertes en 1973 par Ralph Steinmann (co-lauréat du prix Nobel en 2011). Elles sont capables d'initier une réponse immune primaire après avoir détecté des produits microbiens. Elles jouent également un rôle dans l'induction de la tolérance périphérique en agissant comme une police qui maintient la tolérance pour les antigènes du soi. Enfin, elles régulent le type de réponse T et agissent donc comme des chefs d'orchestre de la réponse immune adaptative (24) (25) (26).

Les cellules dendritiques sont largement distribuées dans les tissus lymphoïdes, les épithéliums muqueux et cutanés ainsi que dans les organes parenchymateux comme le foie ou le poumon. Elles sont également présentes dans le derme, le cœur, ou encore le rein (10) (24).

Ce sont un groupe particulier de cellules présentatrices d'antigène (CPA) distribuées dans de nombreux tissus de l'organisme. Elles se différencient à des précurseurs, soit lymphoïdes, soit myéloïdes (9).



**Figure 11** : une cellule dendritique (27)

### **La lignée lymphoïde**

Dans un organisme, les lymphocytes représentent 20 à 40% des cellules blanches du sang et 99% des cellules de la lymphe. Ces lymphocytes peuvent être divisés grossièrement en trois populations, les cellules Natural killer (NK), les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT), sur la base de leur fonction et des constituants de leur membrane cellulaire (7).

#### **I.3.2.1. Lymphocytes B**

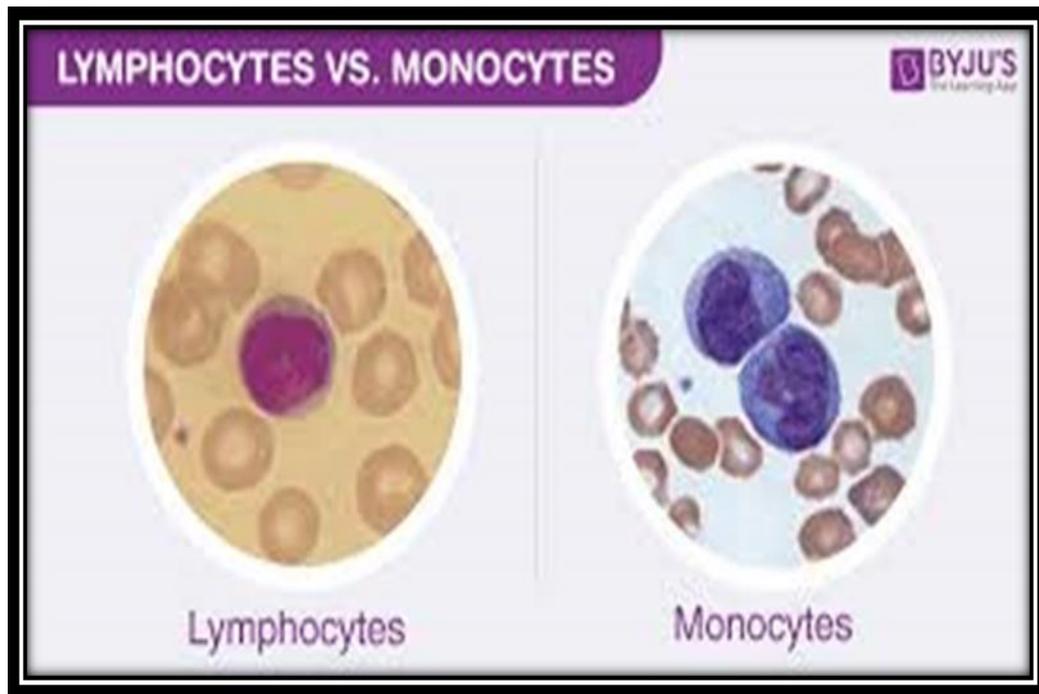
Les cellules B sont des cellules participantes à la réponse immunitaire spécifique, leurs principales fonctions comprennent la production et la sécrétion d'anticorps (AC) en réponse à des protéines exogènes tels que les bactéries, les virus et les cellules tumorales. Chaque cellule est programmée pour produire un anticorps spécifique. Les anticorps sont des protéines spécifiques qui reconnaissent et se lient à une autre protéine particulière.

Il existe plusieurs types des cellules B : les cellules B immatures ou naïves, qui n'ont encore jamais rencontré leur antigène de prédilection. Après rencontre de l'antigène et activation, les lymphocytes B se multiplient en plusieurs clones, une partie se différencie en plasmocytes qui secrètent des immunoglobulines (anticorps), en vue de la destruction des antigènes. Le reste donne des lymphocytes B mémoires, qui vivent plus longtemps que les plasmocytes. Elles ont pour rôle de mémoriser les propriétés de l'antigène les ayant activées, afin de créer une réponse immunitaire plus rapide, plus intense et plus spécifique, dans le cas d'une seconde représentation du même antigène (réponse immunitaire secondaire). (28) (29)

### **I.3.2.2. Lymphocytes T**

Les cellules T sont appelées ainsi parce qu'elles arrivent à maturité dans le thymus. Elles ont pour fonction la réglementation des actions des autres cellules, et attaquer directement les cellules hôtes infectées. Les lymphocytes T peuvent être subdivisés en trois sous-classes principales : les cellules T aideuses, (T helper), les cytotoxiques ou cellules T tueuses (T killer) et les lymphocytes T suppresseurs (suppressor T cells) (30).

Les cellules T aideuses sont essentiellement chargées de l'activation des cellules B. Les cellules T tueuses, sont capables d'éliminer les envahisseurs microbiens, les virus ou les cellules cancéreuses. Une fois activées et liées à leurs ligands, elles injectent des produits toxiques dans les autres cellules, perforant leur membrane de surface, et provoquant leur destruction. Les lymphocytes T suppresseurs quant à elles, sont essentiels au maintien de la réponse immunitaire. Elles servent à éviter les réactions immunitaires non appropriées (maladies auto-immunes) (31).



**Figure 12** : la différence entre un monocyte et un lymphocyte (32)

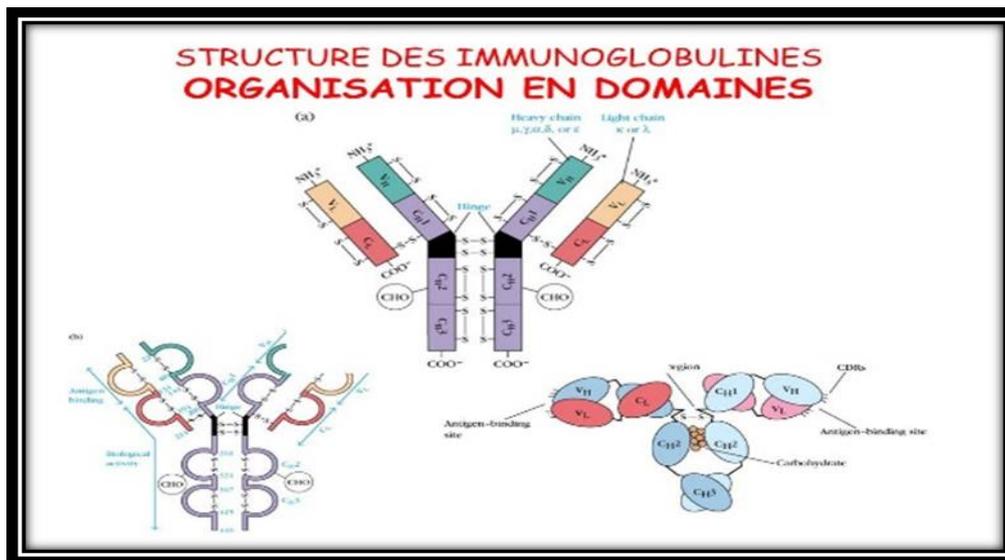
### **I.3.2.3. Les cellules Natural killer**

Ils représentent 5 à 10% des lymphocytes circulants et sont localisés dans tous les tissus. Ces cellules jouent un rôle important dans la défense anti-tumorale et antivirale et sont dépourvues de récepteurs spécifiques pour l'antigène. Elles jouent donc un rôle important dans l'immunité innée (33).

## **I.4. Les substances solubles**

### **I.4.1. Les immunoglobulines**

Les anticorps sont des molécules complexes appartenant à la famille des immunoglobulines (ce qui explique que l'abréviation courante d'anticorps soit Ig). Fabriqués par les plasmocytes des lymphocytes B activés, la fonction unique des anticorps est de reconnaître et se fixer de façon spécifique aux antigènes à travers la reconnaissance et la distinction de motifs moléculaires spécifiques, les anticorps jouent un rôle central dans le système immunitaire. Les antigènes sont diversifiés dans leur structure, forçant le répertoire d'anticorps d'être de grande taille (34).



**Figure 13:** structure des immunoglobulines (35)

#### I.4.2. Le système du complément

Il représente le mécanisme de défense naturelle contre les infections, le plus ancien dans l'évolution. Le système du complément comprend des protéines plasmatiques (composants et protéines régulatrices), des protéines membranaires de régulation et des récepteurs cellulaires pour certains composants ou leurs fragments d'activation. Il intervient non seulement dans la réponse inflammatoire, la destruction des agents infectieux, mais aussi dans l'élimination des complexes immuns et dans le contrôle de la réponse immune spécifique (36).

Le complément aussi est un ensemble de 35 protéines plasmatiques et membranaires qui s'activent par différentes cascades après fixation de PAMPs (pour la voie alterne). Beaucoup des facteurs du complément sont des protéases produites sous forme de précurseurs inactifs et qui s'activent après la détection des PAMPs. Les composants de la voie classique sont désignés par des chiffres accolés à la lettre C (de C1 à C9). Lorsque le composant est clivé, les fragments sont alors désignés par une lettre en plus (exemple : C3a et C3b). Les fragments qui possèdent la capacité de se fixer sur une membrane cellulaire sont marqués d'un astérisque (comme le C3b\*). Les composants inactivés sont indiqués par la lettre i (ex : iC3b). Une barre au-dessus du complexe dénote une activité enzymatique(37).

### I.4.3. Cytokines

Les cytokines, produites par de nombreux types cellulaires (LT, macrophages, microglie, astrocytes, oligodendrocytes...) sont susceptibles de jouer différents rôles dans la maladie. Tout d'abord, l'on peut envisager un rôle de directionnalité de la réponse immune. En effet, les cytokines peuvent influencer la différenciation des LT vers un phénotype pathogénique ou « inoffensif ». Elles peuvent également jouer un rôle dans le recrutement et le cheminement des cellules dans le SNC. On peut également émettre l'hypothèse qu'elles peuvent agir sur l'activation ou la neutralisation des cellules pathogéniques aux sites de l'inflammation (38). Les cytokines comprennent les interleukines, les chimiokines et les interférons (39).

## II.1. Définition

La propolis désigne toute une série de substances résineuses, gommeuses et balsamiques, de consistance visqueuse, recueillies par les abeilles sur certaines parties de végétaux (essentiellement les bourgeons et les écorces de certains arbres), substances qu'elles rapportent à la ruche et qu'elles modifient vraisemblablement en partie par l'apport de certaines de leurs propres sécrétions (cire et sécrétions salivaires principalement) (40).



Figure 14: la propolis brute (41)

### II.1.1. Etymologie

Le mot « Propolis » est d'origine grec et il signifie 'pro' – en avant et 'polis' – cité, en se référant aux observations des apiculteurs qui voyaient cette résine à l'entrée de la ruche « devant la cité » (42). Son étymologie viendrait aussi du verbe latin propolire qui signifie « enduire ». En effet l'abeille enduit l'intérieur de son habitat de cette résine pour se protéger des agressions microbiennes (43).

## II.2. L'Origine de la propolis

Il existe plusieurs types de propolis qui sont fonction de la zone géographique de la ruche, des végétaux présents sur cette zone géographique, de la disponibilité des végétaux pendant la saison et de l'espèce de l'abeille. Tout cela explique que l'on va trouver des propolis de couleur jaune ambre jusqu'au brun foncé en passant par des variétés qualifiées de vertes ou de rouges. L'abeille va aller chercher sa résine dans son écosystème et c'est bien de cet écosystème que va dépendre la composition de la propolis(44).

Selon la flore botanique disponible en Algérie, on peut déduire que notre propolis est d'origine soit du pin (*Pinus* sp) qui occupe les zones semi arides, le chêne (chêne liège et chêne zeen) qu'on trouve au nord-est du pays, châtaignier, Cyprès (*Cupressus* sp), casuarina, et le peuplier (*Populus* sp) et d'après une étude faite sur la propolis algérienne, récoltée dans quatre régions (Tlemcen, Guelma, M'sila et Tzi-Ouzou) (Tab.01), nous pouvons conclure que les échantillons analysés ont comme source principale le Peuplier (*Populus nigra*) avec la participation d'autres espèces. Sauf pour l'échantillon de Tizi-Ouzou, car on remarque l'absence de Pinocembrin, Pinobanksin, Chrysin et Galangin. (45).

**Tableau 1** : comparaison entre la composition de peuplier et celle de la propolis (45)

Composés	Propolis standard de peupliers nigra	Telemcen	Guelma	M'sila	Tizi-ouzou
Pinocembrin	4.2-12.4	5.9	6.9	9.5	0.2
Pinobanksin	1.7-6.2	3.9	3.0	3.5	0.6
Chrysin	5.9-12.2	7.5	6.9	1.9	0.4
Galangin	6.6-10.3	8.5	6.9	1.9	0.4
Pentenylcafféate	0.7-7.5	4.7	2.1	1.8	0.3
Benzyl cafféate	1.7-5.3	4.9	1.4	1.2	1.2
Acidediterpenique	///	2.0	8.6	20.1	9.1

### II.3. Composition de la propolis

La propolis est une substance résineuse, gluante et molle à haute température, Comme dans la ruche (35°C) et devient solide à basse température, c'est pour Cela qu'elle sera placée au congélateur afin de la manier plus facilement après la récolte. Son odeur est douce, variant selon la provenance, son goût est pimenté, fort. La composition varie en fonction des plantes butinées par l'abeille, cependant son activité thérapeutique reste inchangée (46).

**Tableau 2** : composition chimique de la propolis brute (46)

Composition en ordre	Composition par groupes	Quantité
Résine et baume	Flavonoïdes, acide phénolique +ester	45-55%
Cire et acide gras	La cire d'abeille et des plantes	25-35%
Huiles essentielles volatiles	Anéthol et eugénol + + +	10%
Pollen	Protéines (aminées libres > 1% arginine et proline jusqu'à 45% du total	5%
Autre composés organique et substance minérales diverses	Cétones lactones, quinones, stéroïde, acide benzoïque, vitamines A/B, sucre, 14 trace de minéraux, silice et zinc sont plus connus.	5%

On peut aussi répertorier plus de 300 composés tels que :

- **Les composés phénoliques** : On retrouve de l'acide caféique (aux propriétés antalgiques et anti-inflammatoires), de l'acide ferrulique (anti inflammatoire, anti oxydant et favorisant la régénérescence cellulaire), l'acide myristique. L'ester phényléthylique de l'acide caféique est une molécule qui possède de nombreuses

propriétés (entre autres, des activités anti-virales, anti- inflammatoires ou encore anti-cancéreuses) que nous développerons ultérieurement (47) (48).

- **Les terpènes** : L'anéthol, eugénoï, géraniol y sont également présentes, avec des propriétés (47) (48).
- **Les acides organiques** : L'acide salicylique (antalgique, anti-inflammatoires, anticoagulant et Antipyrétique, utilisé plus communément sous le nom d'aspirine), l'acide Benzoïque (propriété de conservation, antiseptique des muqueuses) (47) (48).
- **Les sucres** : Tels que le glucose et le fructose (47) (48).

### **II.4. La récolte de la propolis**

#### **II.4.1. Récolte de la propolis par les abeilles**

Le nombre de butineuses, spécialisées dans la récolte des résines et la fabrication de la propolis est relativement restreint au sein d'une colonie d'abeilles. Les ouvrières butineuses localisent la source de résines et triturent celle-ci avec leurs mandibules, les mélangent avec d'autres substances de leurs propres sécrétions afin de fabriquer de la propolis. Une fois fabriquée, la propolis est transportée à la ruche dans les corbicules (ou corbeilles) situés dans les pattes postérieures de l'abeille. La quantité récoltée est très variable. Elle est sous la dépendance de facteurs qui conditionnent la propre récolte par les abeilles. Elle se situe en moyenne entre 100 et 300g par ruche et par année (49).



**Figure 15:** butineuses de propolis dans la ruche(50)

#### II.4.1.1. Les conditions de la récoltes

La récolte ne répond pas à des règles bien définies et constantes, elle dépend de nombreux facteurs, parmi lesquels nous pouvons dégager et analyser les plus notables : (51)

❖ **L'âge de l'abeille** : Il semble que ce soient les abeilles les plus âgées donc les plus expérimentées qui récoltent la propolis. L'étude histologique montre que leurs glandes cirières sont totalement atrophiées, l'âge minimal est de dix-huit jours (51).

❖ **La race** : La tendance à propolis dépend de la race d'abeille. Il est reconnu que l'abeille grise des montagnes appelée encore Caucasienne (*Apis mellifica caucasia*) et certaines autres races d'Asie Mineure (celle d'Anatolie centrale en particulier) propolisent en général davantage que les autres, c'est le cas de l'abeille carniolienne (*Apis mellifica carnica*) et l'abeille Tellienne (*Apis mellifera*). Mais dans de nombreux autres cas, les données d'information en ce qui concerne ce facteur sont encore insuffisantes pour établir des comparaisons précises (51).

❖ **La saison** : La récolte a eu lieu, soit, en début de printemps, mais le plus souvent à la fin de la miellée, ou à l'approche d'automne au moment où la colonie commence ses préparatifs d'hivernage (51).

❖ **Le climat** (dont la température): Les abeilles récolteuses de la propolis déploient en général leur activité au cours des journées chaudes (température le plus souvent supérieure à 20°C) et en outre, pendant les heures les mieux exposées, à cette chaleur (soit entre 10 h et 15 h 30 en moyenne), ceci du fait que les substances ramassées sont trop dures pour être exploitées en dehors de ces horaires (51).

❖ **La géographie** : C'est ainsi, entre autres, que les ruches situées dans les régions boisées propolisent davantage que les ruches de plaine (51).

#### II.4.2. La récolte par l'apiculteur

La récolte se fait par:

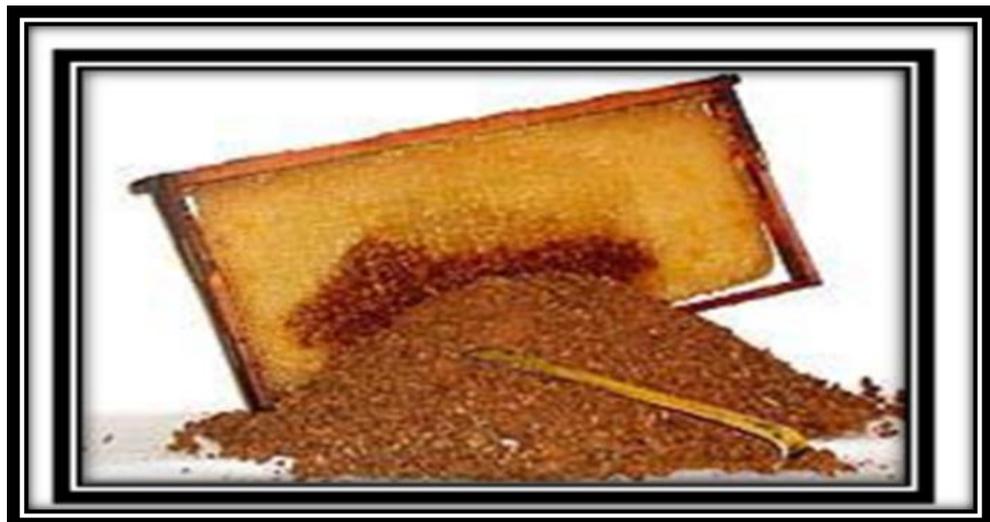
- ❖ Par raclage et grattage des cadres ou des parois de la ruche (51).
- ❖ Sur des grilles de plastique alimentaires à propolis, constituées de nombreux interstices placées sur le dessus de la ruche. Les abeilles combent les trous de la grille avec la propolis qui est ensuite récoltée par l'apiculteur. Pour avoir une propolis de meilleure qualité on privilégiera davantage de seconde méthode.

## LA PROPOLIS

- ❖ La baisse de température permet de durcir la propolis qui devient cassante et plus facile à détacher des grilles (par simple torsion des grilles).
- ❖ On élimine les déchets les plus grossiers et elle est ensuite dissoute à froid dans l'alcool éthylique 70% ce qui permet l'élimination de la cire (52).



**Figure 16** : la propolis sur cadres en bois prélevés d'une ruche d'abeille(50)



**Figure17**: propolis grattée des cadres(50)

## II.5. Les propriétés physico-chimiques de la propolis

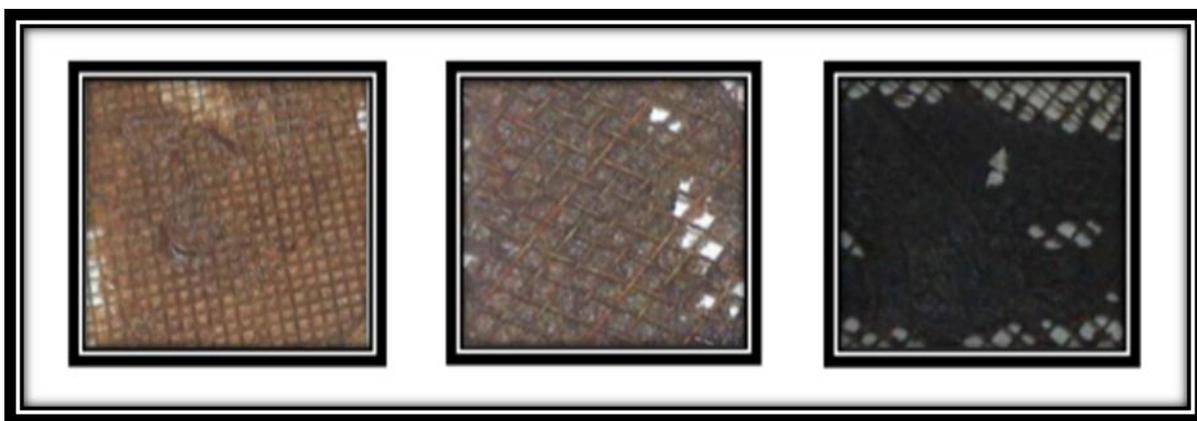
La caractérisation physico-chimique de la propolis est très importante pour l'obtention d'un produit de qualité standardisé, tel que le réclame le marché. La variété des sources de propolis a, bien évidemment, une influence sur sa composition (53).

### II.5.1. Propriétés physique

**II.5.1.1. 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 (54).

**II.5.1.2. Couleur :** Elle varie selon sa provenance, allant de jaune clair au brun très foncé, presque noire en passant par toutes les gammes des bruns (brun jaune, brun vert et brun rouge)(54).



**Figure 18:**différentes couleurs de propolis selon l'origine de flore naturelle(50)

**II.5.1.3. Odeur :** Elle a une odeur variable suivant son origine, en général, arôme agréable douceâtre, mélangé à celui de miel, de la cire et d'autres produits (cannelle, vanille, etc...) (41).

**II.5.1.4. Saveur :** Elle est souvent amère et âcre (54).

## II.5.2. Propriétés chimiques

**II.5.2.1. Solubilité :** La propolis est Insoluble dans l'eau à froid. Elle est, en revanche, partiellement soluble dans l'acétone, l'alcool, l'ammoniaque, le benzène, le chloroforme, etc. Il importe de noter que la propolis est beaucoup plus soluble dans une solution de soude caustique à 296 (55).

**II.5.2.2. Point de fusion :** Son point de fusion se situe autour de 70°C.

Chauffée au bain-marie, elle se divise en deux parties :

- ❖ une partie visqueuse qui tombe au fond du récipient
- ❖ une partie liquide appelée cire de propolis, qui reste en surface et qui a de nombreux usages dans le domaine apicole (29).

**II.5.2.3. Densité :** La densité de la propolis est de 1,2 soit supérieure à celle de l'eau (40).

## II.6. Conservation

La propolis se conserve assez facilement, dans de bonnes conditions, sans précautions. Mais il paraît néanmoins préférable de la garder dans des récipients opaques, bien fermés et à l'abri de la lumière et de la chaleur (à 10 ou 12°C de préférence). De nombreuses expériences ont montré que le stockage de longue durée de la propolis ne diminue pas sa teneur en composants chimiques, ni ses activités biologiques. Cependant, pour en obtenir de meilleurs effets et résultats, il vaut toujours mieux l'utiliser la plus fraîche possible (56).

Différents traitements peuvent être appliqués à la propolis, dans le but d'isoler et garder les éléments solubles de celle-ci, aux propriétés pharmacologiques intéressantes (57).

- **Les teintures** : Réalisées dans l'alcool, ce dernier peut ensuite être évaporé. On élimine alors les cires qui ne sont pas ou peu solubles dans l'alcool. On peut aussi ensuite formuler des solutions aqueuses de propolis (57).

- **Les extraits** : On peut réaliser des extraits mous à partir de la teinture officinale en évaporant partiellement le solvant. Ainsi on concentre les principes actifs et les cires sont absentes puisque éliminées pour former la teinture. En évaporant totalement la teinture, on obtiendra les extraits secs (57).

- **La lyophilisation** : Elle permet une conservation indéfinie sous vide jusqu'à reconstitution (57).

## **II.7. L'utilisation de la propolis par l'Homme**

La propolis possède plusieurs propriétés : antiseptiques et anesthésiantes est souvent un des éléments des médicaments, des dentifrices, des aérosols buccaux, des chewing-gums, des shampoings, savons, onguents pour la peau et produits de beauté (58).

### **II.7.1. Cosmétique**

En raison de ses nombreuses propriétés, la propolis peut être utilisée en cosmétologie dans les préparations suivantes :

- ❖ Produits de rasage et d'après rasage, notamment pour ses propriétés antiseptiques et anesthésiques locales .

- ❖ Produits de soin du cuir chevelu et shampoings, pour ses propriétés antiseptiques et antipelliculaires .

- ❖ Dentifrices et chewing-gums, pour ses propriétés antibactériennes visant à lutter contre la plaque dentaire .

- ❖ Déodorants, savons et bains moussants, pour ses propriétés antiseptiques (59).

### **II.7.2. Médecine**

La substance qui se trouve à l'entrée des ruches, et que nous avons nommée propolis, fait sortir des plaies les pointes et les corps étrangers qui y sont engagés; elle résout les tumeurs, amollit les duretés, calme les maux de nerfs, et sèche les ulcères les plus rebelles à se cicatriser (60).

De nombreux articles scientifiques ont été publiés dans les dernières années sur ses effet dans le Domain médicale tel que :

### **II.7.2.1. L'effet antimicrobien**

Les activités antimicrobiennes de la propolis sont bien documentées contre différents micro-organismes :

- Bactéries
- Virus
- Levures
- Parasites (61).

In vitro, la propolis peut agir directement sur les micro-organismes, et in vivo, elle peut stimuler le système immunitaire en activant les mécanismes impliqués dans la lutte de ces micro-organismes (62). En effet, c'est grâce {son activité antimicrobienne très intense que la propolis est connue sous le nom « d'Antibiotique naturel » (63).

### **II.7.2.2. L'effet antibactérien**

L'activité bactéricide de la propolis et/ou de ses constituants est la plus largement documentée. Cette activité à large spectre a été démontrée sur des bactéries Gram+ et Gram- (de type anaérobie et aérobie) mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram+ (64) (65) (66).

Le spectre antibactérien de la propolis est large. Son action est puissante, elle agit en effet sur *Staphylococcus aureus* et SARM, les streptocoques (*Streptococcus mutans* responsable des caries dentaires et *Streptococcus sobrinus*), *Helicobacter pylori* (responsable d'ulcères gastroduodénaux), les microcoques, *Bacillus subtilis*, *Bacillus alvei*, *Bacillus larvae*, *Proteus vulgaris*, les salmonelles, *Salmonella enterica* Typhi, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*. Cette activité antibactérienne serait imputable à l'acide cinnamique, aux molécules aromatiques, aux acides dite terpéniques, aux composés phénoliques et aux nombreux flavonoïdes qui composent la propolis et en font le plus actif des produits de la ruche. Cependant, le mécanisme d'action est encore mal compris. Des chercheurs japonais pensent que l'inhibition de la croissance bactérienne serait due à la destruction de leur paroi empêchant ainsi leur division cellulaire (67).

**II.7.2.3. L'effet antiviral**

L'action de la propolis contre les virus est bien démontrée et ce notamment grâce aux flavonoïdes. Cette activité antivirale a été fortement documentée (61).

En effet, les études ont montré que la propolis et/ou ses constituants étaient efficaces contre de nombreux virus : les poliovirus, les virus de type herpès (dont zona), les adénovirus, le virus de la grippe H1N1, de l'hépatite B et de la stomatite vésiculaire. (61) (40).

L'action sur le virus de l'herpès simplex de type 1 a montré une bonne efficacité en diminuant le titre viral de la peau et du cerveau chez des souris infecté expérimentalement ( $p < 0,05$ ); le taux d'IFN  $\gamma$  était augmenté. Les esters de l'acide caféique seraient également impliqués dans cette action (67).

**II.7.2.4. L'effet Antifongique et antimycosique**

La propolis a une activité antifongique importante contre *Candida albicans*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Canis* et *Cryptococcus*. Ce sont la galangine, le kaempférol, la pinocembrine et l'acide caféique qui lui confèrent cette activité. Associée à des médicaments antimycosiques, la propolis a de meilleurs effets sur les mycoses de la peau ou des muqueuses (40) (67).

Elle a des effets antimycosiques, contre les germes appartenant au genre *Candida* et contre les levures. Elle s'est montrée efficace dans l'infection à la *Giardia lamblia* (oxyurose) comme la métronidazole (68).

Il existe cinq constituants de la propolis possédant une activité antifongique significative, il s'agit du pinobanksol-3-acétate, du pinocembrine, de l'acide coumarique et de l'acide caféique (51).

**II.7.2.5. L'effet antioxydante**

Comme tout produit contenant des phénols et des flavonoïdes, la propolis a une activité antioxydant. L'étude d'extraits aqueux de propolis de Chine le démontre.

Les molécules suivantes: épicatechine, acide p-coumarique, morine, 3,4 diméthoxycinnamique, naringénine, acide férulique, acide cinnamique, pinocembrine et chryisine sont les principaux composés phénoliques fonctionnels dans ces extraits. La propolis de peuplier est aussi antioxydant par la présence d'acide caféique et d'artepilline C. De plus,

les extraits aqueux de propolis contiennent une plus grande proportion de molécules antioxydantes que les extraits éthanoliques de propolis (69).

### **II.7.2.6. L'effet pro oxydante**

A fortes doses la propolis favorise la production des radicaux libres, effet contraire de la propriété antioxydante de ce produit. Cette propriété de la propolis d'avoir double effets entier et prooxidant à la fois lui confère beaucoup d'utilisation thérapeutique. (70).

### **II.7.2.7. L'effet anesthésiant**

La propolis avec ses composants est un très puissant anesthésique (3 fois plus que la cocaïne). Cet effet est dû à la pinocembrine, l'acide caféique, huiles volatiles et aux composés des esters de la propolis (71).

La propolis est largement utilisée comme un anesthésique de contact en chirurgie dentaire, aussi elle remplace la morphine et la cocaïne dans les anesthésies locales.

Suite à son activité immunomodulatrice, elle est indiquée contre les piqûres d'insectes. Ce qui explique la relative immunité des apiculteurs (43).

### **II.7.2.8. L'effet antiangiogénique**

La propolis et plus spécialement l'Artepelline C (propolis verte) et le CAPE (propolis de Peupliers) réduisent l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* via une limitation de la Néovascularisation, une inhibition de la prolifération et de la migration cellulaires, et ce de manière dose-dépendante. (72). Il semble que ces effets passent par une Modulation de l'expression de certains facteurs tels que VEGF, TNF ou TGF (73).

### **II.7.2.9. L'effet anticancéreux**

Les propriétés anti-carcinogènes de la propolis et plus particulièrement des flavonoïdes (dont la quercétine) ont été signalées dans de nombreux travaux scientifiques réalisés Sur l'animal. (74) Toutefois, cette protection ne se limite pas aux seuls flavonoïdes. Des recherches sur des Souches cellulaires de culture, porteuses de tumeurs cancéreuses, ont aussi permis D'identifier un dérivé de l'acide caféique connu sous le nom de CAPE comme un Inhibiteur du processus tumoral. On estime actuellement qu'environ 70% des cancers sont dépendants de la voie de Signalisation PAK1 pour leur croissance. Diverses études ont montré que l'extrait Alcoolique de propolis et/ou ses principaux constituants étaient capables

d'inhiber la Voie de signalisation PAK1 en modulant l'expression et/ou l'activité d'un certain nombre De facteurs impliqués dans cette voie de signalisation .Dans la Grande majorité des cas, l'effet antiprolifératif résulte d'une restauration du signal d'apoptose. Les différentes molécules de la propolis vont pouvoir Agir à différents endroits pour induire l'apoptose soit par la voie intrinsèque, via la Libération du cytochrome C mitochondrial, soit par la voie extrinsèque, via l'induction de Ligands TRAIL, de protéines pro-apoptotiques, des caspases, des protéines P21 et p53 et l'inhibition des protéines anti-apoptotiques (75). L'effet Antiprolifératif peut également, selon les lignées considérées, résulter d'un arrêt du cycle Cellulaire par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux. (76) La propolis exerce également, entre autres via le CAPE, des effets biologiques bénéfiques Sur le système immunitaire. C'est particulièrement vrai pour les macrophages et pour Les défenses contre les métastases cancéreuses. Son effet immunomodulateur Expliquerait aussi l'action de l'extrait aqueux de la propolis observable dans le traitement de l'asthme. Enfin, son efficacité a également été mise l'épreuve, avec Succès, dans l'étude du cancer du sein et dans certaines formes de leucémies. Des agents cytotoxiques (qui attaquent spécifiquement les cellules cancéreuses) Naturels de la propolis, le diterpénoïde du Clerodane et l'Artepilline C, ont permis D'obtenir d'excellents résultats sur la croissance de tumeurs malignes. C'est notamment Le cas du diterpénoïde du Clerodane dans le traitement du cancer de l'utérus (action Antivirale) et le cancer du foie. Des récentes études ont également montré que le CAPE Pouvait inhiber la prolifération de lignées d'hépatocarcinome à Travers une inhibition de l'activité des métalloprotéinases MMP-2 et MMP-9, Responsables de la dégradation de la membrane La propolis par sa richesse en « défenseurs » naturels s'érige donc naturellement comme L'avocate d'une meilleure compréhension du cancer et de son traitement. Cela est dû à sa Propriété de type BRM (Modificateur de la Réponse Biologique) (61).

#### **II.7.2.10. L'effet Anti-inflammatoire**

L'effet anti-inflammatoire de la propolis est dose-dépendant. Son mécanisme est Sensiblement proche de celui de l'aspirine. Les extraits aqueux montrent de meilleurs Résultats et de nombreux flavonoïdes y coopèrent certainement. (77) Cet effet est dû {son action inhibitrice (principalement celle des flavonoïdes qu'elle Contient) sur la prostaglandine synthétase, empêchant ainsi la synthèse des Prostaglandines, composants responsables de la réaction inflammatoire.(78) (79) (80) Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines Molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées Dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-

oxygénase, lipo-oxygénase, Myéloperoxidase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase) . Le CAPE s'est révélé Etre le plus puissant modulateur du métabolisme de l'acide arachidonique la base de la Synthèse des leucotriènes et des prostaglandines pro-inflammatoires. (81).

La cire de la propolis provenant des résidus solides de la fabrication des teintures de Propolis, possède encore des constituants actifs. Son utilisation sous forme de Cataplasme donne de très bons résultats. (79) (80) L'extrait éthanolique de la propolis rouge de Cuba a prouvé ses propriétés anti-Inflammatoires, analgésiques et anti-psoriasiques sur les rats. (82).

### **II.7.3. Technologie alimentaire**

Les activités antioxydants, antimicrobiennes et antifongiques de la propolis offrent des possibilités pour les applications de la technologie alimentaire. (83).

Un avantage particulier est que, contrairement à certains conservateurs classiques, les résidus de la propolis semblent avoir un effet généralement bénéfique sur la santé humaine. (83).

Cependant, très peu d'études ont été menées sur les effets secondaires possibles d'augmentation de la consommation de la propolis. Individuellement, certains des composants identifiés dans la propolis peut être très dommageable pour la santé humaine. (83).

## **II.8. La Toxicité**

L'utilisation très répandue de la propolis dans la pathologie humaine et vétérinaire démontre d'une manière générale sa parfaite innocuité pour l'organisme humain ou animal dans les doses raisonnables. Des expériences au long court terme ont été effectuées en Roumanie et en ex. Yougoslavie (84).

Afin d'étudier la toxicité de la propolis sur l'organisme animal. Les résultats des deux expérimentations convergent vers la même conclusion : la propolis n'est nullement toxique, elle est sans effet néfaste sur la structure cellulaire des organes et n'engendre aucune transformation néo plasmique. (84).

Ce qui nous vient en premier à l'esprit, c'est le risque d'allergie à la propolis. Celle-ci touche environ 1 personne sur 2000, principalement des personnes possédant déjà un terrain

allergique et notamment aux piqures d'abeilles. Pour vérifier si une personne est allergique, il est souhaitable d'appliquer un produit contenant de la propolis sur une zone peu dangereuse comme l'oreille. S'il y a apparition de démangeaisons, cela signifie que la personne doit s'abstenir de consommer la propolis, au risque d'être victime d'asthme en cas d'inhalation ou de dermatite en cas d'application topique. L'apiculteur est plus souvent sujet qu'une autre personne aux dermatites, en raison de contacts prolongés avec les produits de la ruche. Les allergènes ont été clairement identifiés, ils dérivent de l'acide caféique. Cependant, la présence de flavonoïdes empêche la libération d'histamine, responsable des réactions allergiques, en bloquant les canaux calciques des mastocytes(52).

Depuis l'années 1990 plusieurs étude intéressent on était réalisé sur la propolis et son effet sur les fonctions des cellules, les organes et des molécules soluble qui son responsable de l'activation du system immunitaire.

Dans le cadre de notre sujet nous allons présenter l'essentiel des travaux réalisé sur l'effet d'utilisation de la propolis sur le système immunitaire.

### **III.1. L'Effet de la propolis sur les cellules**

#### **III.1.1. L'effet sur les macrophages**

On sait que les macrophages participent à plusieurs processus physiologiques du corps, comme la phagocytose, la libération d'enzymes, la génération de radicaux libres et l'inflammation selon Scheller et al (85).

une étude *in vitro* réaliser par H Koo 1999 et al sur de , la propolis a montré des effets immunomodulateurs sur les macrophages, suggéré que l'activité immunostimulante de la propolis peut être associée à l'activation des macrophages et à l'amélioration des capacité Phagocytaire des macrophage (86).

La propolis active les macrophages par la génération d'oxyde nitrique, à partir de la L-arginine. (87). L'oxyde nitrique est un mécanisme microbicide important des macrophages pour inhiber la respiration mitochondriale, la synthèse d'ADN et le transport actif dans la membrane bactérienne et fongique. (88). Il a été prouvé que Le traitement à la propolis a neutralisé l'inhibition de l'expression du récepteur 4 de type toll et restauré au moins partiellement l'expression de l'ARNm du récepteur 2 de type toll, et chez les animaux, il a contribué à la reconnaissance des micro-organismes dans des conditions stressantes. (89).

V. Dimov et al. Ont rapporté la fonction immunomodulatrice de la propolis. Ils suggèrent que les constituants hydrosolubles de la propolis contribuent à l'activation des macrophages et que la propolis exerce ainsi des effets préventifs contre l'infection. Dans cette étude, ils ont isolé six composés de la fraction hydrosoluble de la propolis et les avons identifiés comme des acides caféoylquiniques qui ont amélioré la propagation et la mobilité des macrophages. Étant donné que de nombreux composants de la propolis semblent stimuler la propagation et la mobilité des macrophages, ces propriétés pourraient expliquer en partie les effets immunomodulateurs de la propolis (90).

Ianovska et al on 1993 Ont constaté que l'acide cinnamique a tendance à inhiber la libération de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par les macrophages péritonéaux, tandis que l'acide caféique induit une production accrue de métabolites. (91).

Par contre Les résultats de l'étude d'Orsi et al.2000, qui indiquent que les macrophages produisent de grandes quantités de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (92).

Une autre étude de nagaoka et al 2003 montre que un L'inhibition de la production de NO par les macrophages peut également être responsable de l'activité anti-inflammatoire de la propolis (93).

### III.1.2. L'effet sur les lymphocytes

Afin d'évaluer l'influence de la propolis sur la réponse lymphoproliférative des souris, l'activation polyclonale des lymphocytes de souris Sa-Nunes et al. 2003 On traitées à la propolis des souris .Un effet inhibiteur de la propolis (5 à 100 g / ml) sur la prolifération des splénocytes a été observée *in vitro* (94). Des études antérieures ont montré que les flavonoïdes ont un effet immunosuppresseur sur la réponse lymphoproliférative selon You et al. 1998 (95). .Puisque la propolis contient des flavonoïdes selon Bankova et al, 1998 (96).cela pourrait expliquer l'effet rapporté la propolis supprime fortement la synthèse d'ADN cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) et les cellules T purifié de manière dose-dépendante chez l'homme. Ces effets sont au moins en partie médiée par certains de ses constituants, à savoir l'acide caféique l'ester phénéthylque (CAPE) et les flavonoïdes quercétine et l'hespéridine selon l'étude de Ansoerge et al 2003(97). La prolifération initiale des splénocytes n'a pas été affectée lorsque les souris ont été traitées pendant 3 jours avec de la propolis (2,5, 5 et 10 mg / kg). Cependant, les cellules stimulées par Con A d'animaux traités à la propolis avait une inhibition significative de la prolifération, alors que les souris témoins ont montré une réponse proliférative normale à ce mitogène ces résultats ont été obtenue par Sa- Nunes et al. 2003. Une explication de ces résultats pourrait être du a la production de cytokines à effet antiprolifératif sur les cellules T répondantes a l'induction des médiateurs biochimiques des macrophages qui pourraient diminuer la prolifération et la dépression de la prolifération des lymphocytes T le traitement à la propolis pourrait pré-activer les macrophages *in vivo* pour produire du NO, qui à son tour pourrait être responsable de l'effet inhibiteur contre la prolifération lymphocytaire. Aucune production par des macrophages activés *in vitro* et *in vivo* ne dépend de l'IFN- $\alpha$  Pour évaluer davantage d'autres effets biologiques du traitement à la propolis sur l'activation des lymphocytes, la production

de l'IFN-  $\alpha$  a été mesurée dans les surnageant de culture cellulaire comme un autre paramètre d'activation des lymphocytes T et sa non production et une preuve indirecte de la non implication dans ce paramètre. Les données ont démontré que la propolis seule n'induisent pas la libération d'IFN, mais que les cellules de rate stimulées par Con A à partir de souris traitées à la propolis produit beaucoup plus d'IFN-  $\alpha$ . Ces résultats corroborent notre hypothèse et suggèrent indirectement que le NO peut inhiber la prolifération a expliqué Sa-Nunes et al. 2003 (94).

Dantas et al. 2006 ont étudié les effets de la propolis bulgare (25 et 50 mg / kg) dans le modèle expérimental de souris suisses infectées par *Trypanosoma cruzi*, vérifiant que ce produit d'abeille a conduit à une diminution du parasitisme et n'a montré aucun effet toxique hépatique ou rénal. Ces auteurs ont également constaté que la propolis inhibé partiellement l'augmentation de l'expression de CD69 + et CD44 + dans les sous-ensembles de lymphocytes CD4 + et CD8 + chez les animaux infectés et la diminution de l'expression de CD8 + CD62L, suggérant une inhibition d'une fonction effectrice / mémoire pour les deux sous-ensembles de cellules T. C'était suggéré que la propolis pourrait agir directement sur les lymphocytes T en inhibant leur différenciation et par conséquent le développement de réponse immunitaire acquise (98).

### III.1.3. L'effet sur les Natural killer

L'administration de propolis à des rats pendant 3 jours a conduit à une augmentation de l'activité NK (moyenne des 4 saisons = 43,36%) par rapport au groupe témoin (36,35%). Cette découverte confirme une observation antérieure selon laquelle l'action de la propolis sur le système immunitaire à un effet à court terme. ces résultats sont obtenu par scheller et al. 1988 (85).

Les cellules NK sont sous l'action des cytokines, telles que l'interféron ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, TGF- $\beta$  selon Carson et al 1994 et hunter et al 1995 (99) (100). Mais le mécanisme d'activation de ces cellules par la propolis reste encore obscur (101) (102). On suggère que les macrophages activés par la propolis pourraient produire des cytokines, telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-12, qui agissent sur les cellules NK, on augmentant leur activité cytotoxique (103).

L'activité NK observée chez les animaux traités avec une solution hydroalcoolique était intermédiaire entre le groupe témoin et les groupes traités avec de la propolis obtenue au

cours des quatre saisons. Blank et al.1992 ont observé que la consommation chronique d'éthanol peut supprimer l'activité NK chez la souris, une fois que l'activité cytotoxique de ces cellules s'est désintégrée après une semaine avec un traitement à l'éthanol. (101). En 1993, Blank et al ont suggéré que cette suppression pourrait être due aux métabolites de l'éthanol, affectant la programmation dépendante du calcium des cellules NK et la transduction du signal, ou que les cellules NK sont inhibées négativement via la régulation paracrine par d'autres cellules du système immunitaire. Cependant, Dans ce travail, aucune altération de l'activité lytique des rats traités à l'alcool n'a été observée; cela peut être dû à des facteurs, tels que l'intervalle de temps court du traitement ou la concentration d'alcool (102).

### **III.2. L'effet de la propolis sur les molécules soluble**

#### **III.2.1. L'effet sur le complément**

La propolis stimule la production de cytokines, telles que l'IL-1 et le TNF par les macrophages péritonéaux de souris, qui, en plus d'indiquer l'état d'activation de ces cellules, peuvent aussi contrôler la synthèse des composants du système du complément, en modulant la production de C1q *in vivo* et *in vitro* par les macrophages et fonction du récepteur du complément .selon des résultats obtenu par dimov et al 1991( 104).

Dans une étude sur L'effet du dérivé hydrosoluble de la propolis(WSD) sur la voie classique et l'activité alternative du complément. Les expériences *in vitro* montrent que WSD inhibe les deux voies et l'effet dépend de la source du complément. La suppression de l'hémolyse médiée par le complément s'avère être liée au temps et à la température. Des concentrations élevées de WSD provoquent des lésions directes des érythrocytes cibles. L'estimation de l'activité résiduelle en C3 indique que la préparation diminue l'activité fonctionnelle du C3 (105).

#### **III.2.2. L'effet sur les cytokines**

Moriyasu et al 1994 ont montré que l'extrait éthanolique de propolis induit l'immunité innée via l'activation des macrophages et stimule la production des cytokines de TNF-a par des macrophages péritonéaux de souris (106).

Beuscher et al 1994 Rininger et al 2000 ont également signalé que l'administration de propolis active les macrophages et augmente la production de cytokines telles qu'IL1, IL6, IL12 et TNF-a (107) (108).

Bratter et al ont montré que le niveau de TNF-a chez les souris traitées à la propolis à la dose de 500 mg pendant 2 semaines n'a pas changé par rapport à avant le traitement. Nos résultats ne sont pas cohérents avec ce qui précède. Le rapport mentionné Il semble que l'effet de la propolis dans la production de certaines cytokines dépend de la dose et la durée de l'administration de la propolis Il est suggéré que la propolis supprime la production de TNF-a à faible dose, mais avec une augmentation de la dose, les taux de cette cytokine peuvent être augmentés (109).

Afin d'évaluer l'efficacité de la propolis sur les Th1 cytokines, ils ont déterminé la production d'IFN- $\gamma$  à la fois dans les sérums et dans les surnageants de culture Comme le montre, la propolis administrée par voie orale a stimulé dans une certaine mesure la production d'IFN $\gamma$  (110).

Des études antérieures ont démontré que les flavonoïdes ont un effet immunosuppresseur sur la réponse des cytokines qui proviennent des cellules Th1 (110) (94) (95).

Dans une étude d'Ansorge et al en 2003, révèle que la propolis a fortement supprimé la synthèse de l'ADN des cellules T de manière dose-dépendante et l'inhibition de la production d'IFN- $\gamma$  ont été médiées par certains composants de propolis, à savoir l'acide caféique et les flavonoïdes. Depuis l'échantillon de propolis qui contient des flavonoïdes et de l'acide caféique dans ses compositions chimiques (97).

### **III.2.3. l'effet sur les anticorps**

Scheller et al 1988 ont observé que la propolis stimule production d'anticorps chez les souris immunisées par les cellules rouge du sang du mouton (SRBC) en utilisant une méthodologie différente (Formation de plaques cellules). Ces auteurs ont conclu que la propolis agit sur un à court terme sur le système immunitaire(85).

L'administration de la propolis à des rats a augmenté la production d'anticorps. La capacité de la propolis à moduler la synthèse des anticorps fait partie de son activité adjuvante, car il a été montré récemment que la propolis a un effet puissant sur différentes cellules de la réponse immunitaire innée dans des études faite par Orsi et al., 2000; Murad et al., 2002; Sforcin et al., 2002a (92) (111) (112).

Concernant La capacité adjuvante de la propolis Fischer et al. 2007 ont associée (5 mg/dose) de propolis au vaccin inactivé contre l'herpèsvirus Suid de type 1 (SuHV-1) a été évalué, ce qui a permis de vérifier que les souris ont reçu le vaccin suhv-1 plus l'hydroxyde d'aluminium et l'extrait de propolis présentaient des niveaux plus élevés d'anticorps. L'utilisation du vaccin SuHV-1 plus la propolis seule n'a pas induit de niveaux significatifs d'anticorps, mais la combinaison a pu augmenter la réponse immunitaire cellulaire, mis en évidence par l'augmentation de l'expression de l'ARNm à l'IFN-.En outre, la propolis a augmenté le pourcentage d'animaux protégés contre la provocation avec une dose létale de SuHV-1, suggérant utilisation dans les vaccins comme adjuvant (113).

La propriété adjuvante de la propolis en association avec le vaccin inactivé contre *Aeromonas hydrophila* a été analysée chez les carpes. L'activité phagocytaire de ces poissons et les anticorps sériques contre *Aeromonas hydrophila* étaient plus élevés comparé avec les poissons vaccinés sans adjuvant a indiqué Chu et al 2006 (114).

### **III.3. L'effet de la propolis sur les organes**

Jae et al ont montré ici que le CAPE, composant actif de la propolis, a une activité immunomodulatrice sur des souris Balb / c femelles. Les études montrent qu'il y avait une diminution significative de la cellularité de la rate et thymus et le poids de thymus des souris traitées avec CAP (115).

Ces résultats suggèrent que le traitement du CAPE provoque directement ou indirectement une diminution du nombre de cellules immunitaires, en particulier les cellules T selon Jae et al, 2004 (115).

En revanche Docteur John Diamond a montré que la propolis agit sur le thymus en améliorant sa production d'hormones, ce qui se traduit par une meilleure distribution des anticorps et donc une amélioration du système de défense. Cette accélération du fonctionnement du thymus peut être très importante (116).

## Conclusion

### Conclusion

Les recherches entreprises durant ces dernières années ont permis de montrer que ce produit de la ruche pouvait être une alternative efficace dans bon nombre de troubles et pathologies mais également en association avec certaine médication. Profitant de l'essor grandissant des médecines dites naturelles, la propolis s'inscrit dans cette tendance, le plus souvent en complément avec des traitements conventionnels .En effet elle permet d'augmenter les défenses immunitaires. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que la propolis stimule :

- L'immunité innée par activation des macrophages.
- la synthèse des composants du système du complément.
- L'augmentation de la production de cytokines.
- l'augmentation de la production d'anticorps.
- L'augmentation de l'activité NK par les macrophages ,
- la diminution significative du poids du thymus .

# **Référence bibliographique**

## Référence bibliographique

- (1) Bankova v, (2005). recent trends and important development in propolis research, *ecam*, 2, 1, pp: 29-32.
- (2) Kumazawa s, hamasaka t, nakayama t, (2004). antioxydant activity of propolis of various geographic origins *food chemistry*, vol 84, pp: 329-339.
- (3) Segueni n, (2011). contribution à l'étude de la composition chimique et des propriétés biologiques de la propolis thèse doctorale université mentouri, constantine.
- (4) Burmester g, pezzutto a, ulrich t, aicher a, (2000). atlas de poche d'immunologie bases, analyses biologiques, pathologies, paris, médecine science (ed),pp : 293.
- (5) Carine duffaut, (2009). les lymphocytes du tissu adipeux humain caractérisation et rôles doctora de l'universit de toulouse .
- (6) Abbas A.K., Lichtman A.H. (2013) : Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Hong-Kong. Elsevier Masson) .
- (7) Emilie bergerea,( 2010).role des It-cd8+ dans l'auto-immunite du snc influence des autres effecteurs de l'immunite adaptative l'université paul sabatier – toulouse iii.
- (8) Stephen d, bresnick, (2004). en bref biologie de boeck bruxelles pp : 151-156.
- (9) Mal d, (2005) . immunologie aide mémoire. de boeck. englandpp pp:141.
- (10) Choufi B, Lassoued K. (2012)Thymus et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Hematologie* ; 18 (5) : 272-82.
- (11) auteur date inconnu rate du site docteurcliv.com consulte le 12 juillet .
- (12) anonyme( 2007 ) du site mon-cancer-et-mwa . com consulte le 20 juillet .
- (13) Mowat, A. M. (2003). Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews Immunology*, 3(4), 331–341. doi:10.1038/nri1057
- (14) Janeway c, murphy k, travers p, walport m, (2009). immunobiologie 3e édition (de boeck u, pp : 889), bruxelles.
- (15) Beutler, b, (2003). innateimmunity an overview.*molecularimmunology*, 40(12), pp: 845–859, doi:10.1016/j.molimm.2003.10.005.
- (16) auteur date inconnu du site future-science.com consulte le 12 juillet .
- (17) José Ignacio Saldana( date inconue), Imperial College, Londres, Royaume-Uni du site immunology.org consulte le 12 juillet .
- (18) Becker, c,arcangioli, m.-a, (2014). utilisation de l'hématologie en pathologie bovine. in sngtv (ed.), journée nationale des gtv les examens complémentaires : atouts du diagnostic et de la prescripion raisonnée , pp : 117–122 reims.
- (19) auteur date inconnu du site shutterstock.com consulte le 12 juillet .

- (20) Douglas j , jane wardrop k, (2010). schalm'sveterinaryhematology. sixth edition wileyblac, p: 1232 singapore.
- (21) Min b, le gros g, paul w, (2005). basophils apotential liaison betweeninnate and adaptive immunity. allergology international official journal of the japanese society of allergology, 55(2), 99–104.
- (22) Paul w, (2013). fundamentalimmunology. seventhedition lippincott,pp: 1283 philadelphia.
- (23) Arock, M. (2004). Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, 44(1), 23–36.
- (24) Clark g, angel n, kato m., lopez a, macdonald k., vuckovic, s., hart, d. (2000). the role of dendriticcells in the innate immune system. microbes and infection,pp: 257–272.
- (25) Liu y ,(2001). dendriticcellsubsets and lineages, and theirfunctions in innate and adaptive immunity. cell, 106(3),pp: 259–62.
- (26) Rowley d,fitch f, (2012). the road to the discovery of dendriticcells, a tribute to ralph steinman. cellular immunology, 273(2), 95–8. doi:10.1016/j.cellimm.2012.01.002.
- (27) Steve Gschmeissner/Science Photo Library/Getty Image dendritique
- (28) Catherine gervais st-amour étude de la différenciation des lymphocytes b mémoires en milieu sans sérum. master'sthesis, université laval, québec, canada, (2013).
- (29) Philippe letonturier (2007).immunologie générale 8e édition elsevier masson
- (30) Henry dreher, ( 1995).the immune power personality, penguin books, baltimorefabio f, maurizio r, (2006). comparison of artificial immune systems and geneticalgorithms in electrical engineerin comput math electr electron eng, 25(4) :792811farmer.
- (31) Charles a , paul travers, mark walport, and j donald capra ,( 2005).immunobiology the immune system in health and disease. immunobiology 6th edition, taylor and francis group garland science
- (32) auteur inconnu (2020) ,Difference Between Monocytes and Lymphocytes du site byjus.com consulte 11 juillet.
- (33) Gorochov g et papo t, (2000) . immunologie doin (ed). paris pp: 487 tonegowa s (1983) susumutonegawa. somaticgeneration of antibodydiversity. nature, 302(5909) :575–581, 1983.
- (34) Susumu tonegawa ,(1983). somaticgeneration of antibodydiversity nature,3025909 ,pp:575–581.
- (35) Delphine BOUDARD ( 2015) L'IMMUNITE- Les moyens de défense de l'organisme sladerplayer consulte le 11juillet.
- (36) Marie-agnès dragon-durey, véronique fremeaux-bacchi, (2006) . masson, paris déficits en protéines du complément en pathologie humaine.
- (37) Delves p, martin s,burton d, roitt, i, (2011). roitt's essential immunology12th edition (wileyblac., pp: 546),singapour.

- (38) Rima daoudi ep dabladji classification du cancer du sein par des approches basées sur les systèmes immunitaires artificiels (2016).
- (39) Bourillon a, carbanis e, chapuis y, christoforov b, friedman r, gentilini m, (2013). larousse médical. paris. larousse (ed) pp : 1113.
- (40) Donadieu y, (2008). la propolis édition dagles, pp : 96, paris.
- (41) auteur date inconnu (2012) propolis du site abatonhoney.com consulte le 12 juillet .
- (42) Bankova vs, de castro sl, marcucci mc, propolis recentadvances in chemistry and plant origin. apidologie 2000, 31, pp :3-15.
- (43) Castaldo, s., capasso, f, (2002). propolis, an oldremedyused in modern medicine. fitoterapia, 73 (1), pp:1-6.
- (44) Burdock ga ,(1998). review of the biologicalproperties and toxicity of bee propolis (propolis). food chemtoxicolvol 36,pp: 347–63 .
- (45) Moudir naima, (2004). les polyphénols de la propolis algériennethèse de magister en chimie. université mohamed boudiaf, m'sila.
- (46) Pietta pg, gardana c , pietta am. analyticalmethods for quality control of propolis. fitoterapia,( 2002).73(suppl 1),pp: 37-520.
- (47) Viviane cristina toreti, heliaharumisato, glaucia maria pastore, and yong kun park. recent progress of propolis for itsbiological and chemical compositions and itsbotanicalorigin. evidence-basedcomplementary and alternative medicine(2013).
- (48) Xu y, luo l, chen b, fu y, recentdevelopment of chemical components in propolis. frontiers of biology in china,(2009). pp:385-391.
- (49) Philippe j, le guide de l'apiculteur.,paris : episud, (1994).
- (50) APIMAB (Laboratoires) La propolis. Www. APIMAB.com/FR/propolis html .
- (51) Ferhoum f, (2010), analyses physico chimiques de la propolis locale selon les étages bioclimatiques et les deux races d'abeille locales (apis mellificaintermisssa et apis mellificasahariensis), mémoire de magister, université m'hamedbougaraboumerdès..
- (52) Cuvillie m,(2015).miel, propolis, gelée royale : les abeilles alliées de notre système immunitaire, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de lille 2, france.
- (53) Krell r,(1996). value - eddedproductsfrombeekeeping. food and agriculture organization of the united nations rone. chapitre 5.
- (54) Tosi, enzo a, ciappini, maria c, cazzolli, ampelio f, tapiz, luis m,( 2006). physico chemicalcharacteristics of propolis collected in santa fe (argentine). apiacta 41 (2006) page 110-120.
- (55) Ericdebuyser,( 1984). la propolis. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de nante, faculté de pharmacie.

- (56) Narimane segueni. contribution à l'étude de la composition chimique et des propriétés biologiques de la propolis. thèse présentée pour obtenir le diplôme de doctorat en science en pharmacochimie, université mentouri de constantine , faculté des sciences exactes , département de chimie , option chimie pharmaceutique,( 2011).
- (57) Cousin laurent,l'abeille et le conseil à l'officine. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. université de poitiers ; faculté de médecine et de pharmacie,( 2014).
- (58) Bradbear n, (2010). le rôle des abeilles dans le développement rural, fao, pp : 137, rome.
- (59) Iacharme f, (2011).les produits cosmétiques biologiques labels, composition et analyse critique de quelques formules , thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, université joseph fourrier, france.
- (60) Grandsagne m, histoire naturelle de pline, pp : 87, paris.
- (61) Sforcin jm , bankovav,propolis isthere a potential for the development of new drugsj ethnopharmacol 2011;133(2)pp :253-260.
- (62) Nader el housseini, intérêt et applications cliniques de la propolis en médecinebucco-dentaire. thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. université de nantes ; unité de formation et de recherche d'odontologie,( 2013).
- (63) Jdaragic-ibricevic,theeffects of propolis on the reparativeprocesses of the pulp and histologicalstomatolvjesn 1993123 /4)pp:111-114 of the pulp daysafter artificialexposure and coveringwith propolis.
- (64) Koo h, gomes bp, rosaken pl et coll.in vitro antimicrobialactivity of propolis and arnica montanaagainst oral pathogens. arch oral biol 2000;45(2) pp:141-148.
- (65) Koo h, vacca smith am, bowen wh, et coll.effects of apis mellifera propolis on the activities of streptococcalglucosyltransférase in solution and adsorbed onto saliva-coatedhydroxyapatite.cariesres 2000;34(5)pp :418-426.
- (66) Krol w, scheller s, shani j et coll.synergisticeffect of ethanolicextract of propolis and antibiotics on the growth of staphylococcus aureus.arzneimittelforschung (1993)43(5)pp:607-609.
- (67) Mehdi gharbi, les produits de la ruche : origines-fonctions naturelles-compositionpropriétésthérapeutiques apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire. thèsepour obtenir le grade de docteur vétérinaire.campus vétérinaire de lyon (2011).
- (68) Ghedira k, goetz p, le jeune r, propolis. phytothérapie 7pp :100-105,(2009).
- (69) Jean nicolaÿ. perspectives d'avenir en apithérapie à l'officine. thèse pour lediplôme d'état de docteur en pharmacie. université angers ; ufr sciences pharmaceutiques et ingénierie de la sante ( 2015).
- (70) Bousсенane hn,(2019) : effet prooxydant du ferulénol de la propolis et des médicament anticancéreux sur tissus sains et tumeurs expérimental.
- (71) Ghisalberti e, (1979): propolis. review. beeworld; 60(2)pp: 59-84.

- (72) Keshavarz m, mostafaie a, mansouri k , coll.inhibition of cornealneovascularizationwith propolis extract. arch med res, (2009),40(1)pp:59-61.
- (73) Izuta h, shimazawa m, tsuruma k et coll.beeproductsprevent vegf-inducedangiogenesis in humanumbilicalveinendothelialcells. bmc complementaltern med (2009),pp:9-45.
- (74) Banskota a, tezuka y, kadota s,(2001).recentprogress in pharmacologicalresearch of propolis. phytotherapyresearch 15,pp: 561–571.
- (75) Popolo a, piccinelli al, morello s et coll.cytotoxicactivity of nemorosone in human mcf-7 breast cancer cells. can j physiolpharmacol, (2011). 89(1)pp:50-57.
- (76) Weng ms, liao ch, chen cn et coll. propolin h fromtaiwanese propolis induces g1 arrest in humanlungcarcinomacells. j agric food chem (2007);55(13)pp: 5289-5298.
- (77) Borrelli f, maffia p, pinto l et coll phytochemicalcoumpoundsinvolved in the anti-inflammatoryeffect of propolis extract. fitoterapia, (2002).73(1)pp:53-63.
- (78) Khayyal mt, el-ghazaly ma et el-khatib as.mechanismsinvolved in the anti-inflammatoryresponse of propolis extract. drugsexp clin res (1993),19(5)pp:197-203.
- (79) Menezes h et almeida ec. anti-inflammatoryactivity of propolis extracts : areview. j venomanintoxins, (2002).8(2)pp:191-212.
- (80) Metzner j, bekemeier h et weber fg.influence of flavonoids on capillarypermeability, carrageeninedemaandhistamine and pge2 spasms.agents actions suppl( 1982),10pp:129-134.
- (81) Rossi a, ligresti a, longo r et coll. the inhibitoryeffect of propolis and caffeicacidphenethyl ester on cyclooxygenaseactivity in j774 macrophages.phytomedicine (2002)9(6)pp:530-535.
- (82) Mirzoeva ok et calder pc.theeffect of propolis and its components on eicosanoidproductduring the inflammatoryresponse. prostaglandinsleukotessentfattyacids (1996)55(6)pp:441-449.
- (83) Krell r,( 1996). value-eddedproductsfrombeekeeping fao of the united.
- (84) lebeda nis (1976) – essais de toxicité chronique de la propolis sur les rats blancs.
- (85) Scheller s, gazda g, pietsz , gabrys j., szumlas j, eckert l, shani j, the ability of ethanolextract of propolis to stimulate plaque formation in immunized mouse spleen cells. pharmacol. res. commun., (1988), 20, pp:323-8.
- (86) Koo h, rosalen pl, cury ja, park yk, ikegaki m, sattler a, et al. effect of apis mellifera propolis fromtwobrazilianregions on cariesdevelopment in desalivated rats. caries res, (1999).33pp:393–400.
- (87) Macfarlane as, schwacha mg, eisenstein tk. in vivo blockage of nitricoxidewithaminoguanidineinhibits immunosuppression induced by an attenuatedstrain of salmonella typhimurium, potentiates salmonella infection, and inhibits macrophage and polymorphonuclearleukocyte influx into the spleen. infect immun, (1999);67pp:891–8.

- (88) Chan j, xing y, magliozzo rs, bloom br. killing of virulent mycobacterium tuberculosis by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *j exp med* (1992) 175 pp :1111–22.
- (89) Pagliarone ac, orsatti cl, búfalo mc, missima f, bachiega tf, júnior jp, et al. propolis effects on pro-inflammatory cytokine production and toll-like receptor 2 and 4 expression in stressed mice. *int immunopharmacol*, (2009) 9 pp:1352–6.
- (90) Dimov v., ivanovska n., bankova v., popov s. immunomodulatory action of propolis: iv. prophylactic activity against gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivative. *vaccine*, 1992, 10, 817-23.
- (91) Ivanovska n., stefano z., valeva v., neychev h. immunomodulatory action of propolis: vii. a comparative study on cinnamic and caffeic acid lysine derivatives. *biol. immun.*, (1993), 46, pp:115-7.
- (92) Orsi ro., funari rsc., soares amvc., calvi as., oliveira sl., sforcin jm., bankova v. immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *j. venom. anim. toxins*, (2000), 6, pp:205-19.
- (93) Nagaoka t., banskota ah., tezuka y., midorikawa k., matsushige k., kadota s. caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the netherlands propolis. *biol. pharm. bull.*, (2003), 26, pp: 487-91.
- (94) Sa-nunes, a., faccioli, l, sforcin, j., (2003). propolis: lymphocyte proliferation and IFN- $\gamma$  production. *journal of ethnopharmacology* 87, pp: 93–97.
- (85) You k, son k., chang h, kang, s, kim h (1998) vitexicarpin, a flavonoid from the fruits of *Vitex rotundifolia*, inhibits mouse lymphocyte proliferation and growth of cell lines in vitro. *planta medica* 64, pp:546–550.
- (96) Bankova, v., boudourova-krasteva, g., popov, s., sforcin, j.m., funari, s.r.c. (1998)b. seasonal variations of the chemical composition of brazilian propolis. *apidae* 29, pp:361–367.
- (97) Ansorge s, reinhold d, lendeckel u, (2003). propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- $\beta$ 1 production of human immune cells. *zeitschrift für naturforschung* 58c, pp:580–589.
- (98) Dantas a, olivieri p, gomes, f.h.m., de castro, s.l., (2006). treatment of trypanosoma cruzi-infected mice with propolis promotes changes in the immune response. *journal of ethnopharmacology* 103, pp:187–193.
- (99) Carson we, giri jg, lindemann mj., linett ml, ahdieh m, paxton r., anderson d, eisenmann j, grabstein ., caligiuri ma. interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *j. exp. med*, (1994), 180, pp:1395-403.
- (100) Hunter c, bermudez l, beernink h, waegell w, remington js. transforming growth factor- $\beta$  inhibits interleukin-12-induced production of interferon- $\gamma$  by natural killer cells: a role for transforming growth factor- $\beta$  in the regulation of T cell-independent resistance to *Toxoplasma gondii*. *eur. j. immunol.*, (1995), 25, pp 994-1000.

- (101) Blank se, johansson jo, origines mm., meadows gg, modulation of nk cell activity by moderate intensity endurance training and chronic ethanol consumption. *j. appl. physiol.*, (1992)72, pp:8-14.
- (102) Blank se, pfister lj, gallucci rm, meadows gg ethanol-induced changes in peripheral blood and splenic natural killer cells. *alcohol clin. exp. res.*, (1993), 17, pp:561-5.
- (103) Sforcin j, kaneno, r. and funari, s. r. c.. absence of seasonal effect on the immunomodulatory action of brazilian propolis on natural killer activity. *j. venom. anim. toxins* [online]. 2002, vol.8, n.1, pp.19-29. issnpp: 1678-4936.
- (104) Dimov v., ivanovska n., manolova n., bankova v., nikolov n., popov s. immunomodulatory action of propolis. influence on anti-infectious protection and macrophage function. *apologie*, (1991), 22, pp:155-62.
- (105) Ivanovska v., dimov s, pavlova a, bankova b, s.s, popov b immunomodulatory action of propolis. v. anticomplementary activity of a water-soluble derivative (1995) pp:135-143.
- (106) Moriyasu j, arai s, motoda r, kurimoto m in vitro activation of mouse macrophage by propolis extract powder. *biother*(1994);8pp:364-5.
- (107) Beuscher n, bodinet c, neumann-hostettmann k. antiviral activity of african medicinal plants. *jethnopharmacol* (1994) ;42 pp:101—9.
- (108) Rininger ja, kickner s, chigurupati p, mclean a, franck z. immunopharmacological activity of echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *j leukocbiol* (2000);68pp:503-10.
- (109) Brätter c, tregel m, liebenthal c, volk hd. . prophylactic effectiveness of propolis for immunostimulation : a clinical pilot study. *forsch komplementarmed*( 1999);6 pp:256-60.
- (110) Hodge g, hodge s, han p, allium sativum (garlic) suppresses leukocyte inflammatory cytokine production in vitro: potential therapeutic use in the treatment of inflammatory bowel disease. *cytometry*( 2002);48pp:209-15.
- (111) Murad m, calvi s, soares, a.m.v.c., bankova, v, sforcin, j.m,(2002). effects of propolis from brazil and bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *paracoccidioides brasiliensis*. *journal of ethnopharmacology* 79,pp: 331–334 .
- (112) Sforcin j, novelli, e.l.b., funari, s.r.c., (2002)b. seasonal effect of brazilian propolis on seric biochemical variables. *journal of venomous animals and toxins* 8, pp:244 254.
- (113) Fischer, g., conceicao, f.r., leite, f.p.l., dummer, l.a., vargas, g.d., ~ hubner, s.o., dellagostin, o.a , paulino n, paulino a, vidor t, (2007). " immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with suhv-1. vaccine 25, pp:1250-1256.
- (114) Chu, w.h., 2006. adjuvant effect of propolis on immunization by inactivated *aeromonas hydrophila* in carp (*carassius auratus gibelio*). *fish & shellfish immunology* 21, pp:113–11.

**(115)** Jae h p, jong k l, hyung sk, seung tc, juno he, kyung ak, et al .  
(2004):immunomodulatoryeffect of caffeic& acid phenetyl ester in balb/c mice. jr. elsevier,  
international immunopharmacology; (4)pp: 429-436.

**(116)** André Senne ( 1999) Le complément alimentaire de la santé la propolis du dite la  
source.info consulte le 29 juillet .