

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LARECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA

DEPARTEMENT DE PHARAMACIE

PROPOLIS : BIENFAITS ET PLACE EN DERMOCOSMETIQUE

Mémoire de fin d'études Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie.

Session Juillet 2021

Présenté par :

- MOKRANE Linda.
- MISSAOUI Racha.

Devant le jury :

- Présidente de jury: Dr Benguergoura –Maitre de conférence en Chimie analytique-
- Examinatrice: Dr Benhamida –Maitre assistante en Pharmacologie-
- Encadreur: Pr k.Mammeri –Maitre de conférence en Toxicologie-

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, on remercie Dieu, notre créateur, de nous avoir accordé la force et la volonté pour accomplir ce travail.

Nous tenons à remercier le Professeur Mammeri, notre encadreur, pour son accompagnement, ses conseils et sa disponibilité durant toute la période de réalisation de ce mémoire. On lui témoigne notre sincère gratitude.

On adresse nos remerciements les plus sincères à Dr Anaoui Mohammed Redha, médecin dermatologue, pour avoir accepté de collaborer avec notre équipe.

Nous remercions madame Taleb Imene, l'ingénieur du laboratoire de toxicologie de la faculté de médecine de Blida, pour sa bienveillance et l'aide qu'elle nous a apportée durant la réalisation de notre étude pratique au niveau du laboratoire.

On remercie les membres de jury « Mme Benhamida » et « Mme Benguergoura » pour l'honneur qu'elles nous ont fait d'accepter la lecture et le débat de notre thèse.

Nous remercions très sincèrement nos parents pour l'aide qu'ils nous ont apportée pour la réalisation de ce travail.

Nos remerciements sont adressés également à toute personne ayant participé à la réalisation de ce projet, à savoir nos collègues, nos amis et tout les volontaires qui nous ont fait confiance et ont bien aimablement accepté de tester nos produits.

Dédicace

Les mélodies des chansonnettes qu'on chantait ensemble, mes mains entourant ton cou, tes mains me soutenant sur ton dos, parcourant le chemin vers l'école, est le premier souvenir qui me vient en tête à quelques pas de clôturer ma carrière académique. A l'ange qui m'a mise au monde, qui m'a appris mes premiers mots, qui m'a accompagné dans mes moments de joie et mes moments de faiblesse, à celle qui m'a tout donné, qui ne m'a jamais abandonné et ne m'abandonnera jamais, je t'aime **Maman**.

A l'homme qui m'a toujours soutenu, protégé, encouragé. A l'homme qui a cru en moi et mes capacités depuis que j'étais gamine, qui m'a accompagné depuis que je faisais mes petits essais de Français, jusqu'à la correction de ce projet de fin d'études. A mon père qui a toujours été à mon écoute, m'a conseillé et m'a bien éduqué, je t'aime **Papa**.

A l'ange qui m'a offert un amour d'une maman, qui était à mes côtés dès mon enfance, m'a accompagné dans mes études, et a partagé avec moi mes moments les plus joyeux ; à la première que j'appelais dès que je me trouvais face à un problème, et qui me trouvait toujours une solution. Le fait que tu ne peux pas lire ces mots me brise le cœur, mais je sais que tu es dans un endroit bien meilleur que cette vie. Allah Yerhmek ma chère sœur **HIBA**.

A mes adorables sœurs **Imene** et **Sirine**, qui m'ont toujours soutenu, encouragé et aidé de tout ce qu'elles pouvaient pour accomplir ce travail et pour exceller dans mes études. Je vous adore mes amours.

A mes grand parents, Baba Cheikh et Mima, paix à leurs âmes, et Mani, que dieu la garde. C'est grâce à vous que je suis de ce monde, merci de m'avoir offert les meilleurs parents du monde.

A ma famille, tous mes oncles et mes tantes : Khaltou Ghania, Leila, et Khaltou Malika qui m'a aidé dans la réalisation de ce travail. A mes cousins et mes cousines.

A mes copines : Racha, Amina et Ismahane avec qui j'ai passé mes six ans d'études à la faculté de médecine, durant lesquelles on a passé ensemble des moments agréables, Merci pour tout.

A mes collègues du stage d'internat, qui m'ont encouragé à réaliser ce travail et ont bien aimablement testé et donné leur avis à propos de nos produits présentés dans ce projet.

A Dr Zidouk Selma qui m'a bien aimablement accueillie dans son officine pour mon stage, ainsi que toute l'équipe officinale qu'y travaille.

A tous les enseignants qui m'ont enseigné depuis que j'étais à l'école jusqu'au jour d'aujourd'hui, Merci pour tous, j'ai tellement appris de vous.

A mes copines de la cité universitaire Zoubida Hamadouche : Sarrah, Hiba, Chaima, soumeya.

A mes copines de l'association Ibn Sina chacune par son nom, mais particulièrement la merveilleuse ASMA, qui grâce à elle j'ai pu découvrir le monde de volontariat, Merci pour tous les beaux moments qu'on a vécu ensemble.

A tous les membres de l'association de l'Elite Nationale des Sciences médicales –branche Ain Defla- j'ai beaucoup appris avec vous.

Enfin, je dédie ce travail à toute personne qui me connaît, m'a aidé dans une des étapes de mon cursus et que j'ai malencontreusement oublié de citer, Merci.

LINDA

Dédicaces

A celle qui m'a donné la vie, celle qui m'a appris à sourire, celle qui m'a soignée, celle qui m'a tant donné, au chemin parcouru ensemble, à nos différences, nos silences, nos souffrances, nos espérances, nos liens de chair, et d'amour à mon ange, merci **MAMA** !

A celui qui a cru en moi, celui qui m'a protégé, celui qui a changé la nuit en jour pour m'assurer les bonnes conditions et en plus de tout ça, celui qui m'a aimé inconditionnellement, à mon premier amour, mon héros pour toujours, merci **PAPA** !

A celui qui a avait tellement de choses à donner en échange de rien, pour le simple plaisir de m'avoir près de lui, celui qui avait créé les plus beaux souvenirs que je garde dans mon esprit, celui qui avait des câlins thérapeutiques, curatifs, des doigts épais, sculptés par la vie et qui étaient toujours prêts à sécher mes larmes, à **BABASIDOU**, que dieu repose son âme en paix...

A celle qui m'a couvert de sa tendresse infinie et m'a guidé sur le chemin du bonheur et de la douceur de vivre, à Mani.H, à la lumière qui a illuminé mon ciel avec sa sagesse et ses expériences, à Mani.S, à celle qui est toujours là quand j'ai besoin d'elle, celle qui est une mère mais en plus cool, celle qui a orné mes jours avec des inondes de douceurs, à **SASO**, merci !

A celui qui peut aimer comme un père et soutenir comme un ami, à **RIADH**, à celui qui me protège toujours même s'il a la moitié de ma taille, à **AYMEN**, à celle qui est capable de m'aimer et m'énerver en même temps, celle qui m'a donné l'occasion d'être sa grande sœur, à **AVA**, merci !

A toutes mes tantes et tous mes oncles, surtout à khalo **MOHAMMED**, merci !

A toutes mes cousines, notamment : ma jumelle FOFA, ma complice IMY, la généreuse NORA, SOUSOU, SARA, Khadidja, Halima, Nawal, Amina et Samira, merci !

A toutes mes précieuses amies : L'extraordinaire LÉLÉ, la protectrice et l'unique AMINA, l'irremplaçable ISMA, la forte ZINOUBA, l'amour SAMO, l'aimante HAYAT, merci !

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, surtout à celui qui m'adonné de l'aide et du courage, à Mr Oussama Bacha, merci !

A toutes mes chères copines de la cité universitaire, particulièrement la merveilleuse HIBA, à tous mes amis de ma promotion et d'autres promotions de pharmacie notamment : ABIR, Nouwara, Kawaii, M.H.B, M.A.K, merci !

Et enfin, à moi, Rachrouch, Je veux me remercier d'avoir cru en moi et d'avoir essayé de faire plus de bien que de mal et de n'avoir jamais abandonné.

Racha

Table des matières

Remerciements.....	i
Dédicaces.....	ii
Table des matières.....	iv
Liste des figures.....	xi
Liste des tableaux.....	xiv
Liste des abréviations.....	xv
INTRODUCTION	1
PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	2
CHAPITRE I : GENERALITES	3
1 PRODUITS DE LA RUCHE	1
1.1 Abeilles	1
1.1.1 Classification	1
1.1.2 ANATOMIE	3
1.1.2.1 Tête	4
1.1.2.2 Le thorax	5
1.1.2.3 Abdomen	6
1.1.3 BUTTINAGE	6
1.1.3.1 Vol de repérage	6
1.1.3.2 Éloignement du butin	7
1.1.3.3 Collecte du nectar	7
1.1.3.4 Récolte de propolis	8
1.2 Produits de l'abeille	9
1.2.1 MIEL	9
1.2.1.1 Définition	9
1.2.1.2 Composition	9

1.2.1.3	Propriétés thérapeutiques générales	9
1.2.2	GELÉE ROYALE	10
1.2.2.1	Définition	10
1.2.2.2	Composition	11
1.2.2.3	Propriétés thérapeutiques	11
1.2.3	POLLEN	11
1.2.3.1	Définition	11
1.2.3.2	Composition	12
1.2.3.3	Propriétés thérapeutiques	12
1.2.4	Cire d'abeille	13
1.2.4.1	Définition	13
1.2.4.2	Composition	13
1.2.4.3	Propriétés de la cire d'abeilles	13
1.2.5	VININ D'ABEILLE	13
1.2.5.1	Définition	13
1.2.5.2	Composition du venin d'abeille	14
1.2.5.3	Propriétés du Venin d'abeille	14
1.2.6	Propolis	14
1.3	Apithérapie	14
1.3.1	<i>Définition</i>	14
1.3.2	Les produits de la ruche dans la pharmacopée européenne et française	15
2	PROPOLIS	16
2.1	Historique	16
2.2	Récolte et conservation	18
2.3	Types de propolis	18
2.4	Propolis en officine	20

Chapitre 2: composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis.....22

1	PARAMETRES INFLUENÇANT LA COMPOSITION DE LA PROPOLIS	23
1.1	Espèce végétale	23
1.2	Espèce d'abeille	23
1.3	Origine géographique	24
1.4	Conditions climatiques	24
2	PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA PROPOLIS	25
2.1	Caractéristiques organoleptiques	25
2.2	Propriétés physico-chimiques	25
3	LES PRINCIPAUX COMPOSANTS CHIMIQUES DE LA PROPOLIS	27
3.1	Composition générale de la propolis	27
3.2	Composés phénoliques	29
3.2.1	Les flavonoïdes	30
3.2.1.1	Structure chimique	30
3.2.1.2	Activité pharmacologique	31
3.2.2	Autres composés phénoliques	34
3.3	Composants volatils	35
3.3.1	Les Terpénoïdes	35
3.3.1.1	Structure et classification	35
3.3.1.2	Propriétés pharmacologiques des terpénoïdes	36
3.4	Vitamines et oligoéléments	37
3.4.1	Propriétés pharmacologiques des oligo-éléments	38
4	PROPRIETES THERAPEUTIQUES DE LA PROPOLIS	39
4.1	Propriétés anti-inflammatoires	39
4.2	Propriétés antivirales	40
4.3	Propriétés antibactériennes	41

4.4	Propriétés antifongiques	43
4.5	Propriétés antiparasitaires	44
4.6	Propriétés antioxydantes	44
4.7	Propriétés cicatrisantes	45
4.8	Propriétés immunomodulatrices	46
4.9	Propriété analgésique	47
4.10	Propriété anesthésique local	48
5	INDICATION DE LA PROPOLIS	48
5.1.1	Indications en dermatologie	48
5.1.2	PSORIASIS	48
5.1.3	ECZEMA	49
5.1.4	Traitement des brûlures et des plaies	50
5.1.5	Cicatrisation des plaies du pied diabétique	51
5.1.6	Stimulation de croissance des cheveux	51
5.2	Indications pour les infections pulmonaires	51
5.2.1	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère SARS cov-2	51
5.2.2	Asthme	52
5.3	Indications pour la sphère buccodentaire	53
5.4	Autres indications	53
5.4.1	Rhumatisme	53
5.4.2	Cystite urinaire	53
5.4.3	ULCÈRE GASTRIQUE A Helicobacter pylori	54
5.4.4	Cancer	55
5.4.5	Véhicule pour l'administration des médicaments	55
5.4.6	Adjuvant de vaccin	55

6	TOXICITE DE LA PROPOLIS	56
	CHAPITRE III : CONCEPTION DES PRODUITS DERMO- COSMETIQUES NATURELS.....	58
1	DEFINITION DES PRODUITS DERMO COSMETIQUES NATURELS	59
2	CONCEPTION DES PRODUITS DERMO COSMETIQUES NATURELS	59
2.1	L'ABSORPTION CUTANEE	59
2.2	Matière première utilisée en cosmétologie naturelle	61
2.2.1	Matière première issue du règne végétale	61
2.2.1.1	Huile d'amande douce	62
2.2.1.2	Huile de noisette	62
2.2.1.3	Huile d'olive	62
2.2.1.4	Huile de sésame	62
2.2.1.5	Huile de coco	62
2.2.1.6	Beurre de karité	63
2.2.1.7	Beurre de cacao	63
2.2.1.8	Huiles essentielles	63
2.2.1.9	Hydrolats	63
2.2.2	Matière première issue du règne animale	64
2.2.2.1	Produits de la ruche	64
2.2.2.2	Laits	64
2.2.2.3	Œufs	64
2.2.3	Matière première issue du règne minéral	65
2.2.3.1	Argile	65
2.3	FORMULATION des produits dermocosmétiques	65
2.3.1	Emulsion (crème)	65
2.3.1.1	Composition d'une émulsion	66
2.3.1.2	Formulation des émulsions	67
2.3.2	Onguent	68

2.3.3	Baume à lèvres	68
3	REGLEMENTATION DES PRODUITS DERMOCOSMETIQUES	69
3.1	EN EUROPE	69
3.2	EN ALGERIE	70
3.3	REGLEMENTATION DES PRODUITS DERMOCOSMETIQUES NATURELS OU BIO	72
	PARTIE II : PARTIE PRATIQUE	73
1	MATERIELS ET METHODES	74
1.1	Matériel	74
1.1.1	Réactifs	74
1.1.2	Verrerie	75
1.1.3	Appareils	75
1.2	Méthodes	75
1.2.1	Extraction de la propolis	75
1.2.1.1	Extraction à l'alcool	75
1.2.1.2	Extraction à l'huile	79
1.2.2	Formulation des produits cosmétiques à base de propolis	79
1.2.2.1	Crème à la propolis	79
1.2.2.2	Onguent à base de propolis	87
1.2.2.3	Baume à lèvres	89
2	RESULTATS	91
2.1	Crème à la propolis	91
2.1.1	Description de la Population d'étude	91
2.1.2	Résultats de l'application de la crème	92
2.1.2.1	Témoins	92
2.1.2.2	Volontaires malades	92
2.2	Onguent à la propolis	96
2.2.1	Description de la population	96

2.2.2	Résultats de l'application de l'onguent	97
2.2.2.1	Témoins	97
2.2.2.2	Volontaires malades	97
2.3	Baume à lèvres	99
2.3.1	Description de la population	99
2.3.2	Résultats d'application du baume à lèvres	99
3	DISCUSSION	99
3.1	Crème à la propolis	99
3.1.1	Témoins	99
3.1.1.1	Psoriasis	100
3.1.1.2	Dermatite atopique	101
3.1.1.3	Eczéma de contact	101
3.1.1.4	Onychomycose	102
3.2	Onguent à la propolis	102
3.2.1	Témoins	102
3.2.2	Dermite séborrhéique	103
3.2.3	Brulure	103
3.2.4	Crevasse des pieds	103
3.3	Baume à lèvres	104
	CONCLUSION	105
	RESUME	107
	ABSTRACT	108
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109
	Annexes.....	128

Liste des figures

Figure 1 : schéma de la morphologie générale de l'abeille (Dr. BAKIRI Esmâ, 2017)	4
Figure 2 : prise en photo d'une pelote de pollen dans la corbeille tibiale d'une patte postérieure d'abeille domestique. (Auclair Jean Jacques, 2019)	6
Figure 3 : abeille récoltant du nectar dans la région de Médéa.	7
Figure 4 : Récolte de la propolis par l'abeille ouvrière (IDIVA.GR, 2020)	8
Figure 5 : Abeille récoltant le pollen dans la région de Médéa.	12
Figure 6 : Cueillette de propolis avec un filet en plastique, placé sur le dessus de la ruche (photos de P. Patrice du Sert) (Nicola Bradbear, 2011)	18
Figure 7 : principaux types de propolis (Laura, 2015)	19
Figure 8 : Geopropolis produite par l'abeille sauvage (Marcelo Franchin et al, 2012).....	20
Figure 9 : produits cosmétique à la propolis (cosrx, 2021), (laboratoire ladrome; laboratoire ladrome), (apiculture auvergne)	20
Figure 10 : Compléments alimentaires à base de propolis (laboratoire ladrome)	21
Figure 11 : couleur des différents types de propolis (Stefan Bogdanov, 2016)	25
Figure 12 : structure chimique de quelques composants de la propolis (Shuai Huang, 2014).....	27
Figure 13 : les différentes classes des polyphénols (Denise Beconcini et al, 2020)	29
Figure 14 : structure de base des flavonoïdes (Bruneton, 1999)	30
Figure 15 : structure des flavonoïdes les plus isolés dans les différents types de propolis (Okhale S. E., 2020) (Betul Yesiltas, 2014).....	30
Figure 16 : Représentation des éléments structuraux des flavonoïdes importants pour la neutralisation des radicaux libres. (Pessel Freddy, 2013)	32
Figure 17 : autres principaux acides phénoliques de la propolis (Okhale S. E., 2020)	34
Figure 18 : quelques terpénoïdes isolés dans différents types de propolis (Okhale S. E., 2020)	36

Figure 19 : Structure de la peau (Poulain)	59
Figure 20 : propolis brute récoltée à Médéa et sa caractérisation organoleptique et physicochimique	74
Figure 21 : étapes d'extraction alcoolique de la propolis	76
Figure 22 : les étapes de la première extraction alcoolique de la propolis	76
Figure 23 : la deuxième extraction alcoolique de la propolis	77
Figure 24 : la troisième extraction alcoolique de la propolis	77
Figure 25 : la différence de rendement entre les trois extractions	77
Figure 26 : concentration de l'extrait alcoolique de la propolis sur un bain de sable	78
Figure 27 : Résultat de la concentration de l'extrait de la propolis	78
Figure 28 : étapes d'extraction à l'huile de la propolis	79
Figure 29 : (a) : macération de la propolis en poudre dans l'huile,	79
Figure 30 : Préparation des deux phases aqueuses et huileuse	80
Figure 31 : Mélange de la phase aqueuse et huileuse à l'aide d'un batteur électrique avec début de formation de la crème	80
Figure 32 : étiquetage de la crème préparée.	81
Figure 33 : produit fini après conditionnement	84
Figure 34 : test de dilution avant agitation	84
Figure 35 : test de dilution après agitation	84
Figure 36 : observation de deux échantillons de la crème au microscope optique entre lame et lamelle à l'objectif x40 (avec et sans coloration)	85
Figure 37 : Mesure du PH de la crème à base de propolis	85
Figure 38 : test de stabilité à la centrifugation de la crème préparée	86
Figure 39 : étapes de formulation d'un baume à lèvres : (a) mélange des ingrédients à fondre (b) chauffage au bain marie (c) ajout des additifs et remplissage.	89
Figure 40 : réaction allergique au niveau de l'épaule après quelques minutes de l'application	

de la crème	92
Figure 41 : plaques de psoriasis au niveau du pied avant et après 15 jours d'application de la crème à la propolis en parallèle avec le traitement.	93
Figure 42 : résultat de 15 jours d'application de la crème sur une lésion de dermatite atopique au niveau du coude chez une jeune femme âgée de 24 ans recevant un traitement	94
Figure 43 : Résultat de 20 jours d'application de la crème sur une lésion de dermatite atopique au niveau de l'avant-bras d'une femme âgée de 50 ans ne recevant aucun autre traitement.	94
Figure 44 : résultat après une semaine d'application de la crème à la propolis sur des lésions d'eczéma de contact chez une jeune patiente de 23 ans n'ayant appliqué aucun traitement médicamenteux.	95
Figure 45 : résultat après une semaine d'application de la crème sur des lésions d'eczéma de contact avec le Latex chez une patiente ayant préalablement appliqué un traitement topique à base de corticoïdes	95
Figure 46 : Résultat d'application de la crème à la propolis pendant un mois par une patiente souffrant d'une onychomycose	96
Figure 47 : Résultat de l'application de l'onguent à la propolis après 10 jours d'application sur une lésion de dermite séborrhéique au niveau du cou.	97
Figure 48 : Résultat de 10 jours d'application de l'onguent à la propolis sur une brûlure	98
Figure 49 : Pied de la patiente avant et après 4 jours d'application de l'onguent	98

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'abeille	1
Tableau 2 : composition de la propolis brute brune du peuplier (Stefan Bogdanov, 2016) ..	28
Tableau 3 : Principaux facteurs influençant l'absorption dans la peau humaine (KHALEQ AYOUB, 2013)	60
Tableau 4 : les différents essais de la formulation de la crème	82
Tableau 5 : les différents essais de la formulation de l'onguent	88
Tableau 6 : les différents essais de la formulation du baume	90

Liste des abréviations

AAEE: Ester Ethylique de l'Acide Arachidique

ACE : Enzyme De Conversion De l'angiotensine

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AINS: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

Al : Aluminium

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament

ARN : Acid Ribonucléique

B : Bore

Ba : Baryum

Br : Brome

Ca : Calcium

CAPE : Caffeic acid phenethyl ester

CG : Chromatographie Gazeuse

CLHP : Chromatographie Liquide à Haute Performance

CMV : Cytomegalovirus

Co : Cobalt

Cr : Chrome

DA: Dermatite Atopique

Fe : Fer

HDA: Hydroxy Decenoic Acid

HSV: Virus Herpes Simplex

ICDRG: international Contact Dermatitis Research Group

IG: Immunoglobulin

Il : Interleukin

INCI: International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

INF: Interferon

J.C : Jesus Chris

JAK : Janus Kinase

K : Potassium

LDL : Low Density Lipoprotein

Mg : Magnésium

Mn : Manganèse

Na : Sodium

NF: Facteur Nucléaire

Ni : Nickel

NO: Monoxyde d'Azote

PAK1 : Serine/ Threonine -Protein Kinase

PG : Prostaglandine

PH : Potentiel d'Hydrogène

Rb : Rubidium

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire

SARS: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

Sb : Antimoine

SC : Stratum Corneum

Se : Sélénium

Sm : Samarium

SM : Spectroscopie De Masse

STAT: Signal Transducer And Activator Of Transcription

TCD4: Lymphocytes T Auxiliaires

TCD8 : Lymphocytes T Cytotoxiques

THH2 : Lymphocytes T Helper De Type 2

TMPRSS : Protéase Transmembranaire à sérine

TNV : Virus A de la Nécrose du Tabac

TRSV : Virus des taches en anneaux du tabac

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Zn : Zinc

Introduction

La peau est la première barrière biologique qui entre en contact direct avec l'environnement, elle est exposée directement à plusieurs éléments pathogènes, à savoir les produits de synthèse toxiques, les virus, les champignons,....etc ; elle est également un critère essentiel de beauté. C'est la raison pour laquelle les entreprises de cosmétiques et les firmes pharmaceutiques ne cessent de développer de nouveaux produits de soin cutané.

Or, avec l'évolution de la synthèse chimique, ces produits sont devenus eux même des facteurs déclenchant plusieurs dermatoses, à savoir le cancer de la peau et autres. Les études récentes incriminent une large gamme de composants, dont les conservateurs appartenant à la famille des parabènes, ainsi que les produits de la synthèse pétrolière avec l'huile de paraffine comme exemple. D'où la nécessité de trouver des alternatives pour garantir la sécurité du consommateur.

La propolis, un produit de la ruche très anciennement connu, utilisé par l'abeille comme barrière de protection de la ruche face aux envahisseurs et aux atteintes microbiennes. Cette résine est largement utilisée en médecine traditionnelle, comme complément alimentaire ou dans les produits cosmétiques. Toutefois, son utilisation en clinique n'a pas encore vu le jour, malgré les nombreux articles publiés par rapport à son efficacité dans le traitement de plusieurs pathologies, à savoir celle d'origine dermique.

L'introduction de la propolis dans des préparations topiques peut donner naissance à des remèdes très efficaces pour le soin de plusieurs affections dermatologiques vu qu'elle associe plusieurs propriétés thérapeutiques : antimicrobienne, cicatrisante, antioxydante et anti-inflammatoire,.... fournies par ses composants chimiques actifs très divers provenant des différentes sources botaniques que l'abeille utilise pour sa fabrication.

Nous réalisons cette étude afin d'explorer le potentiel thérapeutique de la propolis dans le traitement complémentaire de certaines maladies dermatologiques, et ceci en l'impliquant comme actif cosmétique dans la fabrication de trois produits dermocosmétiques naturels : crème, onguent et baume à lèvres. Les matières premières utilisés pour cette étude sont des produits naturels non synthétiques issus du règne animal ou végétal. Ces cosmétiques sont testés par des volontaires dans le but d'évaluer leurs efficacité et sécurité.

Partie I : Revue bibliographique

CHAPITRE I : Généralités

1 Produits de la ruche :

1.1 Abeilles :

L'abeille est un animal classé dans l'ordre des hyménoptères, « Ordre des insectes comprenant tous ceux qui possèdent deux paires d'ailes membraneuses, des mandibules pour broyer, les autres pièces buccales pour lécher et aspirer les liquides, et qui ont des métamorphoses complètes » (Le grand Larousse de la langue française, 1973) . (Darrigol J.L, 2017)

1.1.1 Classification :

- Abeilles domestiques :

Tableau 1 : Classification de l'abeille

Embranchement	Arthropodes (invertébrés)
Classe	Insectes (petit animal invertébré articulé, à six pattes, le plus souvent ailé, respirant par des trachées et subissant des métamorphoses) – le petit robert- (Darrigol J.L, 2017)
Ordre	Hyménoptères (Darrigol J.L, 2017)
Famille	Apidés (Darrigol J.L, 2017)
Genre	Apis (Darrigol J.L, 2017)
Espèce	mellifica (Darrigol J.L, 2017)
Variétés	<p>Ligustina : l'abeille italienne non propolisante. (Darrigol J.L, 2017)</p> <p>Caucasica : l'abeille caucasienne collectrice de propolis. (Darrigol J.L, 2017)</p> <p>Carnica : l'abeille carnolienne, répandue en Allemagne et Europe de l'est. (Darrigol J.L, 2017)</p> <p>Mellifera : ou l'abeille noire, résiste bien au froid. (M.Biri)</p>

	Fasciata : Répandue en Afrique et surtout en Egypte. (M.Biri)
	Intermissa : abeille punique ou tunisienne, (M.Biri) présente en Algérie. (Gattoche.K, 2020)
	Sahariensis : l'abeille des oasis de l'Algérie et du Maroc, (Jean-Marie Ph, 2007) implantée au sud-ouest de l'Algérie « Béchar, Ain safra ». Productive, prolifique, résistante aux maladies mais très agressive. C'est la butineuse la plus âgée qui récolte la propolis. (AMIRAT A., 2014)

Remarque : Les variétés citées dans ce tableau sont les plus connues et répandues dans le monde, néanmoins, il existe plusieurs autres espèces d'abeilles domestiques. (Darrigol J.L, 2017)

- **Abeilles sauvages :**

Les abeilles sauvages sont des abeilles solitaires, ou qui constituent de simples agrégations comportant peu d'abeilles pour vivre, à la différence des abeilles domestiques qui vivent en colonies. (BAUDEL, 2017)

Ces abeilles ont été classées et nommées en se basant sur leur mode de vie. On cite à titre d'exemple :

L'abeille charpentière : se sert du bois mort qu'elle creuse ou dont elle utilise les galeries.

(Dr. BAKIRI Esmâ, 2017)

L'abeille tapissière : niche dans des cavités (bois perforé fissures de rochers). Certaines espèces de la famille des Colletidae tapissent leur nid d'une substance secrétée protégeant de l'humidité et des moisissures (la baudruche). D'autres utilisent la résine des végétaux pour cloisonner leurs nids. (Dr. BAKIRI Esmâ, 2017)

L'abeille fouisseuse : creuse son terrier dans des sols spécifiquement choisis (argileux, sableux, horizontaux ou plus au moins pentus). (Dr. BAKIRI Esmâ, 2017)

L'abeille maçonne : façonne son nid, contre un mur, un rocher, ou sur une grosse branche, à l'aide d'un mélange de sable, d'argile et de petits cailloux humidifiés par du nectar et de la

salive. (Dr. BAKIRI Esmâ, 2017)

Les abeilles sauvages n'ont pas de reine et ne fabriquent pas de miel. Elles travaillent indépendamment, chaque goutte de nectar butinée est soigneusement mélangée avec le pollen, formant de petites boules de nourriture et stockée dans les cellules du tunnel pour les futures jeunes abeilles. Ces abeilles-là, ont un impact majeur sur la biodiversité et assurent la pollinisation. (Dr. BAKIRI Esmâ, 2017)

□ Abeilles sauvages produisant le miel et la propolis ! :

Outre les abeilles mellifères *Apis mellifera*, qui habitent presque tous les écosystèmes du monde, les abeilles sans dard (*tribu Meliponini*) qui se trouvent dans la plupart des régions tropicales ou subtropicales, tels que l'Australie, l'Afrique, l'Asie du Sud-Est, l'Amérique, sont également des pollinisateurs clés et des producteurs de propolis et de miel bénéfiques.

(scientifiques de l'Académie des sciences et des technologies du Vietnam, 2020)

Les abeilles sans dard sont du genre *Apidae, Meliponini*. Elles vivent en colonie et produisent du miel. Ces abeilles ont la particularité de construire leurs rayons de couvain horizontalement, comparable à une pyramide maya, et non verticalement comme les abeilles *Apis mellifera*. Tout le nid ou ses extrémités (s'il se trouve dans un tronc vide) sont enfermés dans du batumen, un matériau particulier qui est constitué d'un mélange de résine, de cire, et d'autres matières comme la boue, l'huile, la peinture et parfois de matières fécales en quantités variées. Le batumen, qui ressemble à de la propolis, sombre et dur, peut être très résistant et épais, et protège la colonie contre l'eau et les ennemis. Les abeilles sans dard se rendent souvent dans des arbres qui secrètent de la résine produite par des blessures récentes, car elles ont besoin de beaucoup de résine pour leurs constructions. Les abeilles la transportent chez elles dans leurs corbeilles à pollen pour les travaux de construction du nid. Certaines espèces gardent en réserve de la cire et de la propolis prêtes à être utilisées (Bradbear, 2010)

1.1.2 ANATOMIE :

Chapitre 1 : généralités

La morphologie de l'abeille est très adaptée à son rôle dans la nature, chaque partie de son corps est faite de façon à lui faciliter une de ses nombreuses tâches. Une bonne connaissance de son anatomie est essentielle pour comprendre son mode de vie :

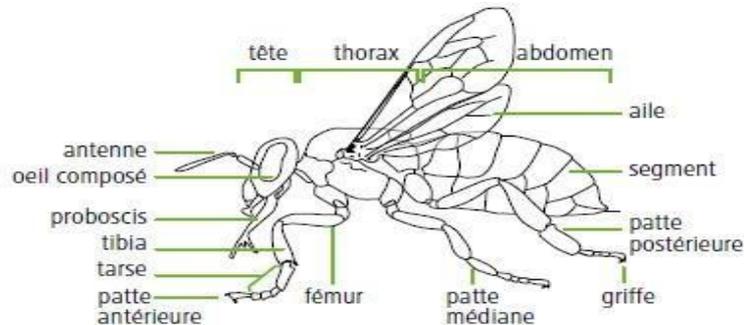


Figure 1 schéma de la morphologie générale de l'abeille (Dr. BAKIRI Esma, 2017)

Le corps de l'abeille est divisé en 3 parties : Tête, thorax, abdomen (M.Biri) :

1.1.2.1 Tête

De forme ovoïde chez la reine, plus ou moins triangulaire ou sub-pyramidale chez l'ouvrière et arrondie chez le mâle. Sur la tête se trouvent les yeux, les antennes et l'appareil buccal.

(M.Biri)

Cinq yeux : Comme la plupart des insectes, les abeilles ont cinq yeux. Trois sont des « yeux simples » qui détectent les changements de l'intensité lumineuse, et deux "complexes" Composés d'environ 150 minuscules lentilles, excellentes pour détecter les motifs de fleurs et pour voir la lumière polarisée, ce qui signifie qu'elles peuvent butiner même en temps nuageux. (Fergus Chadwick, 2016)

Antennes : Les abeilles ont deux antennes qui sont les organes sensoriels leur permettant de communiquer entre elles, les antennes sont recouvertes d'une forêt de poils tactiles et de milliers de fossettes olfactives. (Darrigol, 2017)

Appareil buccal des abeilles : L'appareil buccal se trouve à la partie inférieure de la tête ; il est constitué par les deux mandibules, les mâchoires, la lèvre supérieur et la lèvre inferieur; l'ensemble constitue l'appareil buccal lécheur-suceur. Cet appareil buccal se prolonge par un œsophage qui ne débouche pas sur son estomac, mais sur un organe en forme de poche, le

Chapitre 1 : généralités

jabot. Ce jabot ventru est fermé en amont par un sphincter autorisant ou empêchant le passage vers l'estomac, de telle façon que l'abeille peut garder ce qu'elle ingère dans son jabot tout le temps qu'elle le souhaite avant de l'avalier. (Darrigol J.L, 2017)

Deux mandibules : très réduits, soudées en une seule pièce, (M.Biri) en forme de pince, qui servent à triturer la cire, à travailler le pollen amené à la ruche et à récolter des substances résineuses au sein des bourgeons de certains arbres en détachants soigneusement de minuscules fragments de résine (pour la production de la propolis). (Darrigol J.L, 2017)

Mâchoires : exceptionnellement allongées au niveau des lobes externes (galéas) et possèdent de petits palpes. Les mâchoires servent à diverses fins : pour saisir des morceaux et des déchets de toutes sortes qui se seraient accumulés dans le nid et risqueraient de le salir ; pour travailler la cire (ce travail est facilité par la sécrétion d'une substance qui a le pouvoir de ramollir la cire) ; pour saisir ses adversaires ; pour se défendre ; pour mastiquer ; pour ouvrir les opercules des cellules des abeilles larves. (M.Biri)

Lèvre supérieure : impaire, de forme carrée, pourvue à sa partie inférieure de terminaisons sensorielles, est très réduite. (Darrigol J.L, 2017)

Lèvre inférieure : très importante, appelée également « Proboscis » servant de langue et de trompe pour aspirer le nectar au fond du calice des fleurs que l'abeille butinent. (Darrigol J.L, 2017)

1.1.2.2 Le thorax :

Le thorax est formé de trois segments portant deux paires d'ailes et trois paires de pattes.

Quatre ailes : attachées aux deux derniers anneaux du thorax (une paire par anneau). Ce sont des membranes transparentes tendues sur des nervures rigides. Ce sont des organes de locomotion, elles peuvent battre plus de 100 fois par seconde, pour conduire les butineuses jusqu'à 5 km de leur ruche, à une vitesse de 20 km/h. les ailes servent, de plus, à ventiler la ruche. (Darrigol J.L, 2017)

Six pattes: de remarquables instruments de travail adaptés à la récolte de pollen, tout en servant à la locomotion. L'abeille possède six pattes, groupées en trois paires (une par anneau). Avec ses pattes antérieures, l'abeille prélève le butin des mandibules pour

l'entasser dans les corbeilles à pollen situées dans leurs pattes postérieures. (Darrigol J.L, 2017)



Figure 2 : prise en photo d'une pelote de pollen dans la corbeille tibiale d'une patte postérieure d'abeille domestique. (Auclair Jean Jacques, 2019)

1.1.2.3 Abdomen :

L'abdomen est constitué de plusieurs anneaux qui contiennent la plupart des glandes de l'abeille :

Glandes cirières : des cellules sécrétant une cire fluide qui se solidifie en écailles au contact de l'air.

Glande de Nasanoff : elle émet une odeur spécifique captée par les antennes des autres abeilles, pour se reconnaître ;

Deux glandes à venin : situées à l'extrémité du dernier anneau, permettant à l'abeille de se défendre, grâce au dard qui les prolonge. (Darrigol J.L, 2017)

1.1.3 BUTINAGE :

Au milieu de leur vie, les abeilles commencent à sortir de la ruche pour récolter le nectar pour la colonie. (Darrigol J.L, 2017)

1.1.3.1 Vol de repérage :

Le butinage est précédé du vol de repérage : par petits groupes, les abeilles volent sur place devant la ruche, tournées vers le trou de vol afin de fixer dans leur mémoire la localisation de la ruche. Les abeilles ne quittent la ruche que si les conditions sont optimales :

Chapitre 1 : généralités

La température ne doit pas être trop basse. Chez l'abeille européenne, il ne doit pas faire moins de 10°C, ce qui explique l'hivernage de la colonie ; il ne doit pas y avoir de vent, ni de pluie, les abeilles risquent de se perdre loin de la ruche en temps orageux. (Darrigol J.L, 2017)



Figure 3 : abeille récoltant du nectar dans la région de Médéa.

1.1.3.2 Éloignement du butin :

Dans la mesure où elles le peuvent, les abeilles butinent aussi près que possible de leur ruche. Avant de quitter la ruche, les abeilles emmagasinent dans leur jabot la quantité de miel qui leur sera nécessaire pour produire l'énergie leur permettant de voler. Pour que le vol soit rentable, il faut que la quantité de nectar récoltée soit supérieure à celle du miel consommé. Jusqu'à 1 km de la ruche, le butinage est rentable.

Quand une abeille découvre une source de nectar abondante, elle rentre à la ruche, gorgée du précieux butin, et elle annonce aux autres abeilles de la colonie où se trouvent les fleurs, elles l'exploiteront jusqu'à la fin de floraison. (Darrigol J.L, 2017)

1.1.3.3 Collecte du nectar :

À la base de leurs pétales, les fleurs possèdent une glande appelée nectaire, elle a pour fonction de sécréter de minuscules gouttelettes d'un liquide que l'on nomme nectar. Ce nectar est une sorte d'eau sucrée, elle est composée de 80% d'eau, les 20 % restant étant du sucre (glucose) et des molécules identitaires de la fleur.

Chapitre 1 : généralités

L'abeille aspire le nectar avec sa trompe, mais ne l'avale jamais, puisqu'elle se nourrit exclusivement de pollen et d'eau (à part la reine, dont la nourriture est la gelée royale). Elle transforme le nectar en miel. Quand l'abeille butine une fleur, les anthères des étamines de la fleur dispersent une certaine quantité grains de pollen qui s'accrochent aux poils de son abdomen, mais une partie retombe dans le nectar que l'abeille est en train d'aspirer. C'est pourquoi on retrouve toujours dans le miel issu de ce nectar une quantité de grains de pollen de la fleur butinée. Ce pollen résiduel est la véritable « carte d'identité » du miel.

(Darrigol J.L, 2017)

1.1.3.4 Récolte de propolis :

Ce sont les butineuses les plus âgées qui récoltent la propolis, aux heures chaudes de la journée, du printemps à la fin de l'été. (Francoise-Sauvager, 2017)

Dans un premier temps, l'abeille récolte une substance résineuse au sein des bourgeons de certains arbres. Elle détache soigneusement de minuscules fragments de résine dans les bourgeons à l'aide de ses mandibules. Avec ses pattes antérieures, elle prélève le butin des mandibules pour l'entasser dans les corbeilles à pollen des pattes postérieures.

Quand la charge de résine est suffisante, l'abeille transporte sa récolte à la ruche. Certaines abeilles sont chargées de vider les corbeilles à pollen. Cette opération est délicate lorsqu'il fait trop froid. Les ouvrières doivent attendre que la résine se ramollisse un peu, à la température de la ruche, avant de pouvoir l'extraire des corbeilles à pollen. Pour accélérer son réchauffement, les ouvrières l'enrichissent de leurs sécrétions salivaires, la résine récoltée subit ainsi une maturation organique. Le résultat final obtenu est une substance qui porte désormais un nom : « propolis ». (Darrigol J.L, 2017)



Figure 4 :Récolte de la propolis par l'abeille ouvrière (IDIVA.GR, 2020)

1.2 Produits de l'abeille :

1.2.1 MIEL :

1.2.1.1 Définition :

Le miel est la substance naturelle sucrée produite par les abeilles mellifères à partir du nectar de plantes ou à partir de sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou à partir d'excrétions d'insectes butineurs laissées sur les parties vivantes de plantes, que les abeilles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques qu'elles sécrètent elles-mêmes, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans les rayons de la ruche. Il existe deux types de miel :

Le miel de nectar est le miel qui provient des nectars de plantes.

Le miel de miellat¹ est le miel qui provient principalement d'excrétions d'insectes butineurs laissées sur les parties vivantes de plantes. (le CODEX ALIMENTARIUS (FAO-OMS))

1.2.1.2 Composition :

Le miel contient environ 20 % d'eau, 75 % de sucres : sucres simples, glucose (ou dextrose) et lévulose (ou fructose), sucres composés (en particulier saccharose), et environ 5 % d'éléments complémentaires : protéines, sels minéraux et oligo-éléments, vitamines, enzymes digestifs (invertase, amylase), acides organiques dont l'acide formique, substances aromatiques, substance antibiotique (l'inhibine), grains de pollen, pigments (Darrigol J.L, 2017)

1.2.1.3 Propriétés thérapeutiques générales :

- **Source d'énergie :**

Les $\frac{3}{4}$ du poids du miel sont des glucides, ce qui fait de lui une parfaite source d'énergie, et pas n'importe quelle énergie : l'essentiel de ses glucides étant immédiatement assimilables, l'absorption de miel donne des forces dans les minutes qui suivent. (Darrigol J.L, 2017)

¹ Le miellat est un liquide sucré et visqueux qui recouvre les feuilles de certains arbres (sapin, pin, peuplier, bouleau,..), ou celui sécrété par certains insectes (cochenilles et pucerons) qui se nourrissent de la sève de ces arbres, et butiné par les abeilles au même titre que le nectar des fleurs.

- **Activité anti-oxydante :**

La capacité antioxydante du miel est communément attribuée à ses composés phénoliques. Ces composés présentent plusieurs effets préventifs contre différentes maladies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, les troubles inflammatoires, dégénérescence neurologique, cicatrisation, maladies infectieuses et vieillissement. (Alvarez suarez, 2017)

- **Activité anti-bactérienne :**

Des recherches récentes indiquent que l'efficacité du miel dans plusieurs de ses usages médicaux est due à son activité antibactérienne, il est capable d'inhiber les bactéries à Gram-positifs et à Gram négatif, y compris les souches multirésistantes et certaines espèces de champignons et de virus. (Alvarez suarez, 2017)

- **Activité anti-inflammatoire :**

La propriété anti-inflammatoire du miel est principalement liée à son pouvoir antiseptique qui agit en éliminant les bactéries infectieuses stimulant la réponse inflammatoire. Certains des composés phénoliques antioxydants (c'est-à-dire les flavonoïdes) du miel sont profondément liés aux effets anti-inflammatoires directs. (Alvarez suarez, 2017)

- **Activité cicatrisante :**

Plusieurs études sur les animaux ainsi que des essais cliniques ont testé l'efficacité de l'application du miel pour les plaies aiguës et chroniques y compris les brûlures, et ont démontré qu'il limite la formation d'œdème, améliore la granulation et l'épithélialisation tout en diminuant le temps de cicatrisation, sans effet indésirable (allergie ou toxicité) (Yaghoobiet al. 2013). (Alvarez suarez, 2017)

1.2.2 GELÉE ROYALE :

1.2.2.1 Définition :

La gelée royale est une sécrétion produite par l'hypopharynx et les glandes mandibulaires, de la jeune abeille ouvrière domestique, utilisée pour nourrir les larves pendant les trois premiers jours, et constitue la nourriture exclusive des reines des abeilles tout au long de

leur vie. (Alvarez suarez, 2017)

1.2.2.2 Composition :

La gelée royale est une épaisse gelée de couleur jaune pâle, son odeur est forte, et caractéristique, dite phénolée. Plus l'odeur est prononcée, plus elle indique sa fraîcheur. La gelée royale a une saveur acide, son pH est voisin de 4. Cette acidité est due principalement à sa composition : la gelée royale est très riche en acides organiques : acide pantothénique (vitamine B 5) et acide 10 - hydroxy 2- décénoïques (10-2 AHD). Une gelée royale peu acide indique sa conservation prolongée après la récolte, par conséquent elle est de moindre qualité. (Darrigol J.L, 2017)

La gelée royale est principalement composée : d'eau (60-70%), de protéines (9-18%), de glucides (7-18%), lipides (3-8%), minéraux (0,8-3%), vitamines, phénols et acides aminés (Alvarez suarez, 2017)

1.2.2.3 Propriétés thérapeutiques :

En raison de sa teneur élevée en composés bioactifs, la gelée royale est douée de nombreuses activités thérapeutiques : propriétés antibactérienne, antioxydante, antiinflammatoire, vasodilatatrice, activité hypotensive, hypocholestérolémiante, hépatoprotectrice et antitumorale. (Alvarez suarez, 2017)

1.2.3 POLLEN :

1.2.3.1 Définition :

Les grains de pollen ressemblent à des petits points blancs ou dorés, produits par milliers à l'intérieur des fleurs. Chaque grain de pollen est une microspore qui contient un gamétophyte mâle. Le pollen est l'une des principales sources alimentaires pour l'abeille. La colonie d'abeilles dans son ensemble récolte son pollen d'une grande variété de plantes, ce qui garantit la variété du régime alimentaire de la colonie. (Nicola Bradbear, 2011)



Figure 5 : Abeille récoltant le pollen dans la région de Médea.

1.2.3.2 Composition :

Le pollen est une substance naturelle extraordinairement riche. Étant la semence mâle des fleurs, le pollen concentre toute la quintessence bénéfique des composants spécifiques de ces fleurs, amplifiant leurs propriétés thérapeutiques, le pollen est ainsi une source importante de :

Protéines : sous la forme d'acides aminés, en particulier les acides aminés essentiels et les acides aminés accélérateurs de croissance.

Vitamines : groupe B, C, D, E et bêta-carotène (provitamine A) ;

Sels minéraux : calcium, potassium, magnésium, phosphore, fer, cuivre, zinc... ;

Oligo-éléments : sélénium, germanium...

Glucides : simples et polysaccharides ;

Enzymes : vecteurs d'échanges métaboliques ; et autres molécules actives tel que la Rutine, ayant une action remarquable sur la résistance capillaire, la Bêta-sitostérol actif en cas d'hypertrophie de la prostate ; (Darrigol J.L, 2017)

1.2.3.3 Propriétés thérapeutiques :

Les bienfaits associés au pollen sont liés à la présence de composés bioactifs qui inhibent la croissance des micro-organismes et interviennent dans la prévention du stress oxydatif.

Chapitre 1 : généralités

Généralement, cet aliment est consommé comme rajeunissant ou tonique, pour augmenter la résistance physique, et pour aider dans le traitement des troubles respiratoires, troubles hormonaux, et dans la prévention du cancer, bien qu'actuellement les recherches sont insuffisantes pour valider toutes ces indications. (Alvarez suarez, 2017)

1.2.4 Cire d'abeille :

1.2.4.1 Définition :

La cire d'abeille est la substance de couleur crème que les abeilles utilisent pour construire le rayon qui structure leur nid. La coloration de la cire d'abeille (nuance de jaune, orange, rouge tendant au brun) est due à la présence de plusieurs substances, en particulier du pollen. Ces variations de couleur n'influent en aucun cas sur la qualité de la cire, mais subjectivement, la cire claire est plus appréciée que la cire sombre. Si la cire est sombre, car elle a été surchauffée, elle vaut beaucoup moins. (Nicola Bradbear, 2011)

1.2.4.2 Composition :

La cire d'abeille est une substance très stable, ses propriétés se modifient peu dans le temps. Elle résiste à l'hydrolyse et à l'oxydation naturelle et ne se dissout pas dans l'eau. C'est une matière complexe qui est composée de nombreuses substances différentes, mais surtout d'esters d'acides gras supérieurs et d'alcools, de pigments de pollen, de propolis et de quelques traces minimales d'abeilles.

Elle est solide à température ambiante, elle devient cassante lorsque la température descend en dessous de 18 °C, se ramollit rapidement et devient flexible à environ 35-40 °C, avec un point de fusion à 64,5 °C. (Nicola Bradbear, 2011)

1.2.4.3 Propriétés de la cire d'abeilles :

En cosmétique, la cire d'abeille est très appréciée comme émulsifiant naturel pour crèmes, baumes et lotions. Elle a des propriétés émoullientes et profondément nourrissantes qui aident à lisser et adoucir la peau ainsi que favoriser sa cicatrisation. (Fergus Chadwick, 2016)

1.2.5 VININ D'ABEILLE :

1.2.5.1 Définition :

Le venin de l'abeille est un liquide incolore, à réaction acide, de saveur légèrement amère, à arôme caractéristique. Il a des vertus anti- septiques : il entrave, lorsqu'il est inoculé, la formation des micro- organismes. Sa composition chimique comporte des enzymes protéolytiques semblables à celles que contient le venin de certaines espèces de serpents.

(M.Biri)

1.2.5.2 Composition du venin d'abeille :

Le venin d'abeille est composé principalement d'enzymes : Phospholipase A2, Phospholipase B, hyaluronidase, phosphatase, α -Glucosidase, et de peptides : melittine, apamine, adolapine, tertiapine, secapine, cardiopeptide, ...

1.2.5.3 Propriétés du Venin d'abeille :

Les nombreux composants identitaires du venin d'abeille lui confèrent un ensemble de propriétés thérapeutiques remarquables : une puissante activité antalgique et antiinflammatoire, une action cortisone-like, une régulation de la tension artérielle une activité immunostimulante, une action vaso-régulatrice et une activité anti-infectieuse : bactéricide, antifongique et antivirale. (Fergus Chadwick, 2016)

1.2.6 Propolis :

La propolis est une substance résineuse d'aspect hétérogène, solide et friable à froid, devenant molle au-dessus de 30 °C. Les abeilles récoltent sur les bourgeons et l'écorce de nombreux arbres une substance résineuse qu'elles mélangent avec de la cire pour créer la propolis et qu'elles utilisent pour boucher, consolider, climatiser et aseptiser la ruche.- D'après la pharmacopée européenne - (DIRECTION EUROPÉENNE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENTS ET SOINS, 2014)

- Sa composition, propriétés thérapeutiques et autres seront détaillés dans les chapitres suivants vu que la propolis fait l'objet de notre étude.

1.3 Apithérapie :

1.3.1 Définition :

« L'apithérapie » est définie Selon le Docteur Yves DONADIEU (1975) comme étant : « le traitement des maladies par les produits récoltés, transformés ou sécrétés par l'abeille, et tout particulièrement le pollen, la propolis, le miel, la gelée royale et le venin. Ce sont essentiellement des thérapeutiques de terrain qui visent la prévention des maladies mais aussi ont des vertus curatives. » » Source spécifiée non valide. (Jean, 2014)

Le champ d'application principal de l'apithérapie moderne se situe dans le traitement des infections bactériennes, broncho-pulmonaires, gastro-intestinales ou virales comme l'herpès, ou la varicelle. Elle est très intéressante dans le traitement des brûlures et dans la cicatrisation des plaies de tous types. L'intérêt de l'apithérapie est conforté par la recherche en chimie dont les techniques modernes y trouvent des sources importantes de molécules à valeur thérapeutique. (Jean, 2014)

1.3.2 Les produits de la ruche dans la pharmacopée européenne et française :

Les produits de la ruche n'ont pas tous une monographie à la pharmacopée. Voici les produits en possédant une monographie : (ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2013), (DIRECTION EUROPÉENNE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENTS ET SOINS, 2014) (Jean, 2014)

- Cire blanche et cire jaune.
- Propolis pour préparation homéopathique (Annexe I) □ Pollen pour produits allergènes.
- Venins d'hyménoptères pour produits allergènes.
- Miel.

Il faut noter que seules les monographies du miel et de la cire sont spécifiques aux produits eux-mêmes, au contraire des monographies de la propolis, du pollen et du venin. La monographie de la propolis la présente pour les préparations homéopathiques, celle du pollen ne précise pas le pollen récolté par les abeilles mais concerne le pollen en général et celle du venin n'est pas spécifique à l'abeille. Seule la gelée royale n'a pas de monographie aux pharmacopées française et européenne. (Jean, 2014)

2 Propolis :

2.1 Historique :

Le mot propolis vient du mot grec : « *πρόπολις* » composé de : *πρό* « devant », et *πολις* « ville » : devant la ville, une appellation qui convient bien au rôle protecteur de la propolis pour la colonie d'abeilles. (G. Vide)

Définie par Lewis et Short comme étant : " une substance gommeuse avec laquelle les abeilles ferment les crevasses de leurs ruches, appelée aussi colle d'abeille". La propolis est aussi vieille que le miel, elle a été utilisée par l'homme depuis longtemps :

Les anciens Égyptiens décrivaient des abeilles fabriquant de la propolis sur des vases et autres ornements et l'utilisait pour soulager de nombreux maux. Les pharaons avaient appris des abeilles qu'utilisaient la propolis comme substance d'"embaumement". Les abeilles recouvrent la carcasse d'un envahisseur, qui a été tué mais n'a pas pu être transporté hors de la ruche, avec la propolis et la cire. De cette façon, les abeilles limitent la propagation d'une infection causée par la décomposition de la carcasse. (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

Les anciens Juifs considéraient le tzori (mot hébreu pour propolis) comme un médicament. Le tzori et ses propriétés thérapeutiques sont mentionnés tout au long de l'Ancien Testament. En Judée, il était cultivé autour de la mer morte depuis environ 1 500 ans, il était célèbre pour son arôme et ses propriétés médicinales. (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

Pedanius Dioscoride, qui vivait vers 50 après J.C, a décrit les utilisations médicales de la propolis dans son ouvrage principal « De Materia Medica ». Dioscoride a écrit sur la propolis:

« Il faut choisir la colle d'abeille jaune qui a un parfum doux et ressemblant au styrax, qui est douce et facile à étaler à la manière du mastic. Elle est extrêmement chaude et attrayante et permet d'arracher les épines et les échardes. En outre, en cas de suffocation, elle aide les

Chapitre 1 : généralités

toux persistantes et son application aide dans le traitement des Lichens ». (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

Les Romains vénéraient aussi beaucoup l'abeille et la propolis. Dans sa célèbre Histoire naturelle, *Pliny l'Ancien* écrit que :

« La propolis est produite à partir de la gomme sucrée de la vigne ou du peuplier, et est d'une consistance plus dense, les jus de fleurs y étant ajoutés. Cependant, on ne peut la qualifier de cire à proprement parler, mais plutôt de cire de mouillage des rayons de miel; elle permet de boucher toutes les entrées, qui pourraient, autrement, servir à admettre le froid ou d'autres influences néfastes; il a également une forte odeur». (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

Selon Pliny : « La propolis...fait sortir les aiguillons et tous les corps étrangers, résout les tumeurs, mûrit les duretés, adoucit les douleurs des nerfs et cicatrise les ulcères les plus rebelles ». (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

Les Arabes ont aussi connu la propolis. Ibn Sina a écrit sur deux types de cire différentes, à savoir la cire propre et la cire noire, cette dernière étant probablement la propolis. Il dit que "par sa forte odeur, elle vous fait éternuer" et "elle a la propriété d'éliminer les cors et les clous. Elle raréfie, nettoie et lubrifie également". Dans les manuscrits persans, la propolis est décrite comme un médicament contre les eczémas, les myalgies et les rhumatismes. (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

Au début du XIXe siècle, la propolis a été étudiée et décrite par Nicolas Louis Vauquelin, un pharmacien et chimiste français. Vauquelin a utilisé 100 g de propolis qui a été digérée trois fois dans l'alcool et filtrée à chaque fois. Le dernier ajout d'alcool a été suivi de l'ébullition de la substance pendant quelques minutes. Enfin, pour se débarrasser des matières grasses qu'elle retenait des fragments d'abeilles, ainsi que de certaines substances végétales et de grains de sable, il y versait de l'éther diéthylique bouillant, et la masse était pressée à travers une passoire fine. Le résidu séché pesait 14 g. Les composants calculés par la suite se présentent comme suit : cire pure 14 g, résine pure de propolis 57 g, corps étrangers 14 g, perte, acide, arôme 15 g. Cette masse résineuse était de la propolis pure, qui fond facilement sur le feu ; elle donne par distillation une huile volatile, qui est blanche et

d'une odeur très agréable. La partie fixe acquiert une couleur plus profonde et devient plus dure ; elle est soluble dans les huiles fixes et volatiles. (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

Les recherches sur la composition chimique de la propolis ont commencé au début du XX et se sont poursuivies jusqu'aux années 1960. Au début, on pensait que la propolis avait une composition chimique très complexe, mais plutôt constante, comme la cire d'abeille. Plus tard, cependant, l'analyse de nombreux échantillons provenant de différentes régions géographiques ainsi que l'application de méthodes de laboratoire avancées ont montré que la composition chimique de la colle d'abeille est très variable. Au total, au moins 180 composés différents ont été identifiés dans la propolis jusqu'à présent. (Andrzej K. Kuropatnicki, 2013)

2.2 Récolte et conservation :

Dans les zones tempérées, la propolis est récoltée pendant l'été jusqu'au début de l'automne. En général, les apiculteurs récoltent la propolis en grattant les cadres des rayons de la ruche. Cependant, la propolis récoltée par cette méthode n'est pas de bonne qualité, elle peut être contaminée facilement par des débris de bois, des clous,... (Stefan Bogdanov, 2016)

La propolis pure de bonne qualité peut être collectée en plaçant une feuille en plastique avec de nombreuses petites fentes (moins de 6 mm chacune) dans la ruche. Les abeilles bouchent ces ouvertures avec de la propolis. La feuille est ensuite retirée. Si elle est placée dans un congélateur, il sera possible, lorsqu'elle sera suffisamment froide, de plier la feuille et de dégager tous les petits morceaux de propolis. La propolis est généralement conservée dans des récipients sombres, à l'abri de la lumière et de la chaleur. Elle peut être lyophilisée, processus qui en conserve les propriétés physiques et chimiques : la propolis est dissoute dans de l'alcool éthylique. L'extrait obtenu est à son tour dissous dans une solution organique amine. La solution ainsi obtenue est ensuite filtrée et les résidus de cire sont éliminés. Elle est alors soluble dans une solution aqueuse et peut être lyophilisée. (Bradbear, 2010)



Figure 6 :Cueillette de propolis avec un filet en plastique, placé sur le dessus de la ruche (photos de P. Patrice du Sert) (Nicola Bradbear, 2011)

2.3 Types de propolis :

Il existe plusieurs types de propolis, différents selon leurs origines géographique et botanique et selon l'espèce de l'abeille productrice. Cette différence est visualisée à l'échelle macroscopique par la couleur de la propolis qui suit généralement la couleur de la résine de sa principale source végétale. Ainsi on distingue principalement:

- **Propolis brune européenne**

C'est la plus anciennement utilisée et celle qui fait l'objet du plus grand nombre d'études cliniques. En Europe occidentale, c'est le peuplier qui est à l'origine de cette propolis alors qu'en Europe orientale et en Russie c'est le bouleau, mais au total, ce sont les bourgeons des arbres suivants qui produisent la matière prélevée par les abeilles : Peuplier, Bouleau, Saule, Aune, Orme, Marronnier d'Inde, Sapin, Epicéa, Chêne. Cette propolis se caractérise par sa forte concentration en flavonoïdes. (Darrigol J.L, 2017)

- **Propolis verte brésilienne**

Dans le sud du Brésil, on trouve un arbuste connu sous le nom de « romarin des champs », le Baccharis dracunculifolia, dont les bourgeons produisent une résine de couleur verte qui attire les abeilles, donnant cette couleur particulière à la propolis qui en est issue. (Darrigol J.L, 2017)

- **Propolis rouge brésilienne et cubaine**

Il existe une troisième variété de propolis qui se caractérise, elle aussi, par sa couleur rouge cette fois, qui est celle de l'exsudation résineuse d'un palétuvier semi-aquatique poussant dans les mangroves de la côte nord-est du Brésil dont le nom scientifique est le Dalbergia

ecastophyllum. (Darrigol J.L, 2017)



Figure 7 : principaux types de propolis (Laura, 2015)

□ Géopropolis :

La géopropolis est la propolis produite par les abeilles sans dard (Hyménoptères, Apidae et Meliponinae) à partir d'un mélange de cire, de pollen et de sécrétions mandibulaires d'abeilles avec des résines végétales et l'ajout de terre, qui différencie ce matériau de la propolis des abeilles domestiques. Ce type de propolis n'est pas encore bien étudié, les données sur son origine botaniques son encore insuffisante. (Cintia Miranda dos Santos et al, 2017)



Figure 8 : Geopropolis produite par l'abeille sauvage (Marcelo Franchin et al, 2012)

2.4 Propolis en officine :

La propolis a fait l'objet de nombreuses études pour mettre en évidence son potentiel thérapeutique, mais jusqu'à présent, son utilisation par les cliniciens n'a pas trouvé le jour, ceci est dû principalement au problème de standardisation. Néanmoins, la propolis est très

Chapitre 1 : généralités

impliquée dans la production des compléments alimentaires ; l'extrait de propolis est également un actif utilisé dans la fabrication des produits cosmétiques destinés pour le traitement complémentaire de plusieurs dermatoses (acné, brûlure, psoriasis,..). Voici quelques formes de la propolis qu'on peut trouver en officine (Nicola Bradbear, 2011) :



Figure 9 produits cosmétique à la propolis (cosrx, 2021), (laboratoire ladrome; laboratoire ladrome), (apiculture auvergne)



Figure 10 : Compléments alimentaires à base de propolis (laboratoire ladrome)

**Chapitre 2 : composition chimique et
propriétés thérapeutiques de la propolis**

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

La propolis est un produit de la ruche dont la composition ne peut pas être clairement définie ni standardisée et varie d'un échantillon à un autre, ceci est dû à plusieurs paramètres : Pendant le butinage, les abeilles collectent des résines provenant d'une grande variété d'arbres et d'autres espèces végétales, qui diffèrent par leur composition chimique qualitative et quantitative. L'espèce d'abeille en question et les conditions climatiques ont leur impact également. Cependant, les différents types de propolis partagent des similitudes dans leur composition physique et chimique générale, permettant ainsi une discussion globale de leurs propriétés (Nuray Sahinle, 2005).

1 Paramètres influençant la composition de la propolis :

1.1 Espèce végétale :

Il est à noter que rien ne représente pleinement le terme "propolis". Bien qu'elle soit d'origine végétale, la propolis est un produit apicole, les abeilles collectent du matériel de différentes plantes, en choisissant des représentants de la flore locale. Ainsi, le terme « propolis » n'a pas de connotation définitive et est souvent associé au nom de l'espèce végétale principale d'origine, cela a été prouvé par l'analyse comparative de la propolis et de l'espèce végétale résineuse la plus abondante dans l'entourage de la ruche. Cette espèce est caractérisée par son génome, et cela détermine finalement les métabolites secondaires synthétisés par la plante, qui sont responsables de ses activités biologiques. Il existe ainsi de nombreux types de propolis selon leurs principales sources végétales. (SFORCIN, 2013)

1.2 Espèce d'abeille :

Les espèces, sous-espèces et variétés d'abeilles ont également un impact majeur sur la composition et la qualité de la propolis. Il a été montré que les variétés d'abeilles affectent l'activité antibactérienne de la propolis récoltée dans le même rucher ; Les ruches d'*Apis mellifera carnica* ont montré une activité antibactérienne plus faible que celle d'*A. mellifera anatolica* et *A. mellifera caucasica* ; Bien qu'elles étaient dans le même environnement, les trois abeilles n'ont pas utilisé la même source végétale !

Dans un autre type de propolis, la géopropolis, produite par des espèces d'abeilles sans dard, *Melipona scutellaris*, les benzophénones, mais pas les flavonoïdes, ont été identifiés comme les principaux composés ; cependant, la géopropolis produite par *Melipona*

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

fasciculata contient de fortes concentrations en polyphénols, flavonoïdes, triterpénoïdes, saponines et même tanins !

Bien que différentes espèces d'abeilles préfèrent différentes plantes, le profil chimique de la propolis qui est produit par la même espèce n'est pas toujours le même. Les propolis verte et rouge du Brésil sont toutes deux produites par *A. mellifera* africanisé, mais ces propolis sont riches en phénylpropanoïdes prénylés et isoflavonoïdes respectivement. Les différences sont dues aux plantes, à savoir *B. dracunculifolia* et *Dalbergia ecastophyllum*, qui sont utilisées par les abeilles comme source de résine. Par conséquent, la composition chimique variable de la propolis dépend des préférences des abeilles envers les sources botaniques.

(Shuai Huang, 2014)

1.3 Origine géographique :

L'analyse d'échantillons de propolis collectés dans de nombreux pays a démontré des profils chimiques similaires à la propolis européenne dite du peuplier : propolis de Chine, Corée, Croatie, Nouvelle-Zélande et Afrique. Le peuplier (*Populus nigra* L. et *P. alba* L) est commun en Europe, et est utilisé pour nommer le type courant de propolis riche en flavonoïdes et en phénylpropanoïdes. Cependant, les flavonoïdes ne sont pas limités au peuplier : dans les régions où les peupliers ne sont pas des plantes indigènes, comme l'Australie et les régions équatoriales d'Amérique du Sud, les abeilles chercheront d'autres plantes pour produire de la propolis, qui contiennent les flavonoïdes de la propolis issue principalement du peuplier, ceci explique l'importance de l'origine géographique où la propolis a été récoltée dans la standardisation de sa composition. (Shuai Huang, 2014)

1.4 Conditions climatiques :

Les variations saisonnières peuvent être impliquées dans la quantité de composants actifs présents dans la propolis, à certaines périodes de l'année, il y a une diminution de certains composés et augmentation des autres, ces résultats ont été obtenus en analysant la propolis des régions tropicales récoltée pendant différentes saisons. Ces études sont importantes pour la caractérisation de la matière première d'une région donnée, ainsi que pour une bonne standardisation des tests biologiques et de l'investigation de la composition chimique et des sources botaniques de la propolis d'une région donnée. (SFORCIN, 2013)

2 Propriétés physico-chimiques de la propolis :

2.1 Caractéristiques organoleptiques :

Consistance : À une température inférieure à 15°C, la propolis est compacte et dure, plus facile à réduire en poudre. Au-delà de 30°C, elle devient malléable, visqueuse et collante, jusqu'à atteindre le point de fusion, qui se situe entre 60°C et 70°C. (SFORCIN, 2013)

Odeur : Variable selon son origine botanique : arôme peut être balsamique et agréable, parfois sucré comme le miel et les cires. (SFORCIN, 2013)

Goût : généralement âcre et parfois amère. (SFORCIN, 2013)

Couleur : varie selon l'origine botanique : brun-jaune, brun-vert ou brun-rouge à rouge foncé (Stefan Bogdanov, 2016)



Poplar propolis



Figure 11 : couleur des différents types de propolis (Stefan Bogdanov, 2016)

2.2 Propriétés physico-chimiques :

Point de fusion: Le point de fusion de la propolis se situe autour de 70°C. Chauffée au bainmarie, 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 trouve de nombreux usages dans le domaine apicole. (Housseini, 2013)

Densité : La densité de la propolis est de 1.2 (supérieure à celle de l'eau) (Housseini, 2013)

Solubilité : Elle est variable et partielle dans les alcools et acétone, éther, chloroforme, Propylène glycol, diméthylsulfoxyde, éthylène-diamine. La température influence la

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

Solubilité du fait de la teneur en cire de la propolis. Si la cire contenue n'est pas soluble à chaud, la solubilité de la propolis se verra moindre à haute température (Gharbi, 2011).

La propolis est souvent utilisée sous forme d'extrait, vu la difficulté de l'incorporer dans les différentes préparations pharmaceutiques à l'état brute. Voici les principaux solvants utilisés dans l'extraction de la propolis :

- **Ethanol :**

(TIKHONOV et al, 1998) ont réalisé une monographie décrivant en détail différentes préparations de propolis (propolis de peuplier). Il a comparé l'extraction des substances phénoliques dans de l'éthanol à 40, 70 et 95 % pendant 24 à 144 heures d'extraction (macération). Les meilleures extractions

étaient à l'éthanol à 70 % et 95 % pendant 144 heures, 90 à 95% des composés étaient déjà extraits au bout du 3^{ème} jour. Il a également étudié l'influence de la taille des particules de la propolis sur l'efficacité d'extraction, le meilleur rendement a été atteint avec des particules de 0,5 à 1 mm. (TIKHONOV et al, 1998) (Stefan Bogdanov, 2016)

- **Propylène glycol :**

La poudre de propolis peut être macérée avec du propylène glycol, le maximum étant de 10 g/100 ml, pendant 2 à 4 semaines, et puis filtré (RAMANAUSKIENE K. , INKENIENE, PETRIKAITE, & BRIEDIS, 2013), (SANGALLI, 1990). Une concentration plus élevée de propolis peut être obtenue par évaporation des teintures d'éthanol, puis le remplacer par du propylène glycol. Une solution de propolis à 30 % a été utilisée dans les traitements des plaies et des brûlures. (BERRETTA.A et al, 2012)

- **Huile d'olive :**

L'huile d'olive seule n'extrait pas assez de propolis. Seulement environ 5 g de propolis pour 100 ml peuvent être dissous. Elle peut être dissoute en ajoutant de l'éthanol à 96 % : par ex. propolis 30 g, huile d'olive 70 ml, éthanol (96%) 60 ml. (RAMANAUSKIENE et al, 2011) (Stefan Bogdanov, 2016)

- **Eau :**

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

Pour cet extrait, les proportions de propolis et de solvant ne sont pas très importantes. Des quantités importantes de propolis peuvent être utilisées pour une extraction plus rapide. Ex : Ajouter 50 g de propolis à 100 ml d'eau puis faire bouillir pendant 60 minutes, refroidir à température ambiante et filtrer. Cette eau est prête à boire. Gardez dans un endroit sombre. Selon Ludyanski, cet extrait d'eau a un effet antifongique, antibactérien et également d'autres effets biologiques connus. (MELLO, PETRUS, & HUBINGER, 2013) (Stefan Bogdanov, 2016)

3 Les principaux composants chimiques de la propolis :

Avec le développement des techniques de séparation et de purification telles que la chromatographie liquide à haute performance (CLHP), la chromatographie sur couche mince, la chromatographie en phase gazeuse (CG), ainsi que des techniques d'identification telles que la spectroscopie de masse (SM), la résonance magnétique nucléaire (RMN), plus de 300 composé ont été identifiés, notamment les flavonoïdes, les terpènes, les composés phénoliques et leurs esters, des sucres, des hydrocarbures et des éléments minéraux, néanmoins, , plusieurs composants restent encore inconnus. (Shuai Huang, 2014)

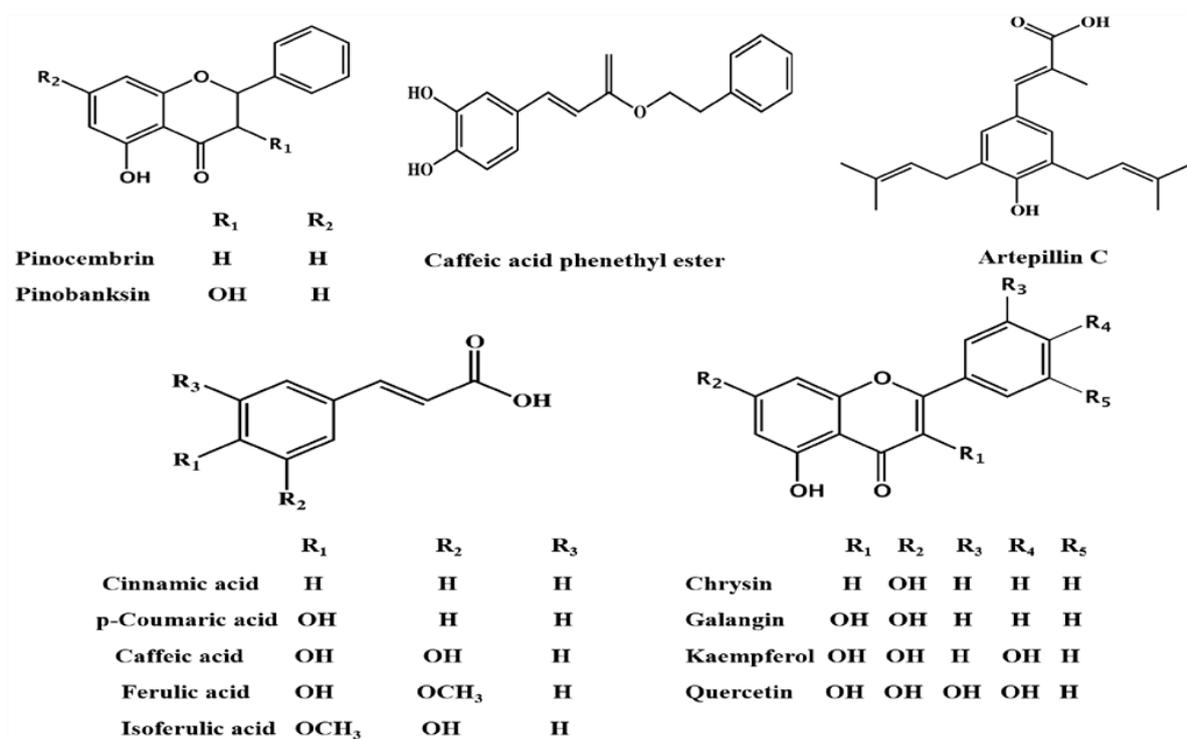


Figure 12 : structure chimique de quelques composants de la propolis (Shuai Huang, 2014)

3.1 Composition générale de la propolis :

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

La propolis est constituée principalement de résines et baumes riches en composés phénoliques, composés volatils, cire, pollen et autres composants (minéraux, acides aminés, hydrocarbures,...) avec des pourcentages qui varient d'un échantillon à un autre. On prend comme exemple la composition générale de la propolis brune du peuplier –voir **tableau 2** -

On abordera dans ce qui suit la structure, classification et activité pharmacologique des principaux composants chimiques de la propolis. (Stefan Bogdanov, 2016)

Tableau 2 : composition de la propolis brute brune du peuplier (Stefan Bogdanov, 2016)

Composition	Substances
<u>Résine et baume</u> 40 - 70 % Solubles dans l'éthanol	*Composés Phénoliques : Phénols, acides phénoliques, esters, flavanones, dihydroflavanones, flavones, flavonols, Chalcones, glycérides phénoliques. * Autres : acides, alcools, esters, aldéhydes, cétones, acide benzoïque et esters.
<u>Composés volatiles</u> 1-3 % solubles dans l'éthanol	Mono et sesquiterpènes, composés aromatiques
<u>Cire</u> 20 à 35% Insoluble dans l'éthanol	Composants de la cire d'abeille

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

<p>Autres 5 % Partiellement solubles dans l'éthanol</p>	<p>-Teneur moyenne en cendres minérales 2,1 % -Polysaccharides : 2 % -Protéines, acides aminés, amines et amides : 0,7 % -Traces de glucides, lactones, quinones, stéroïdes vitamines.</p> <p style="text-align: right;">et</p>
--------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3.2 Composés phénoliques:

Les composés phénoliques ou les polyphénols constituent une famille de molécules organiques caractérisées par la présence d'au moins deux groupes phénoliques associés en structures plus ou moins complexes, généralement de haut poids moléculaire (Kanti Bhooshan Pandey, 2009).

Il existe des différences dans la composition phénolique de la propolis selon son origine botanique. Les composés caractéristiques de la propolis des zones tempérées (du peuplier) sont les flavonoïdes sans cycle B, tels que la pinocembrine, pinobanksine, galangine et chrysin. Dans la propolis tropicale, les flavonoïdes sont moins abondants que les autres composés phénoliques, tels que les dérivés prénylés des phénylpropanoïdes (propolis brésilienne) ou des benzophénones (caractéristique de la propolis du Venezuela, de Cuba et des régions du nord-est du Brésil). (Alvarez-Suarez, 2017). On procèdera à l'étude détaillée des flavonoïdes, les composants majoritaires de la propolis des zones tempérées, avec une vue globale sur le reste des polyphénols.

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

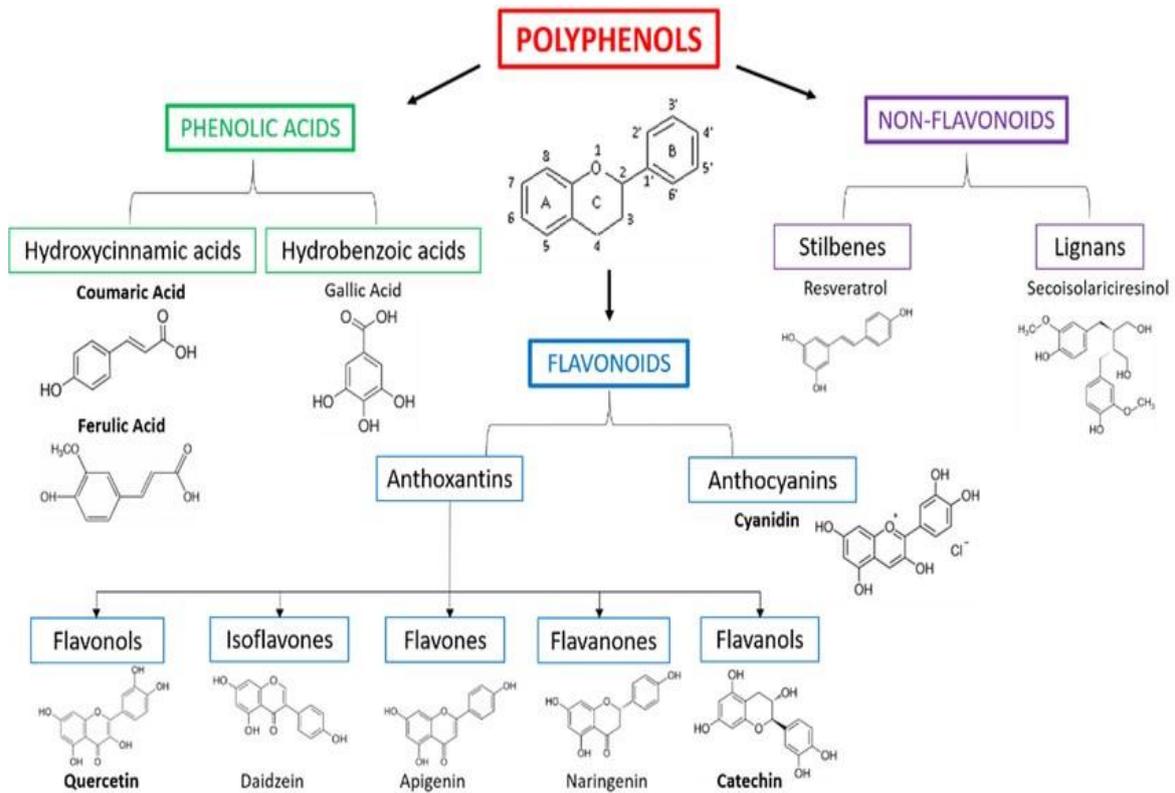


Figure 13 : les différentes classes des polyphénols (Denise Beconcini et al, 2020)

3.2.1 Les flavonoïdes :

3.2.1.1 Structure chimique :

Les flavonoïdes sont des composés organiques possédant un squelette de base à quinze atomes de carbone constitué de deux cycles en C6 reliés par une chaîne en C3.

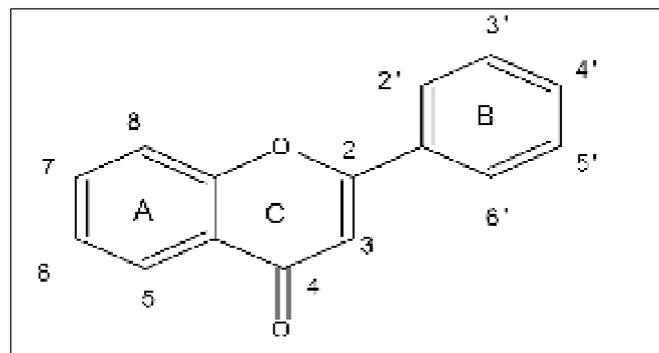


Figure 14 : structure de base des flavonoïdes (Bruneton, 1999)

Les flavonoïdes sont classés selon : le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles -OH et méthoxy -OCH₃), ou selon les deux cycles aromatiques A et B et la chaîne de carbones intermédiaire. Les structures des principaux flavonoïdes isolés dans les différents types de propolis sont représentées dans la figure 15 :

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

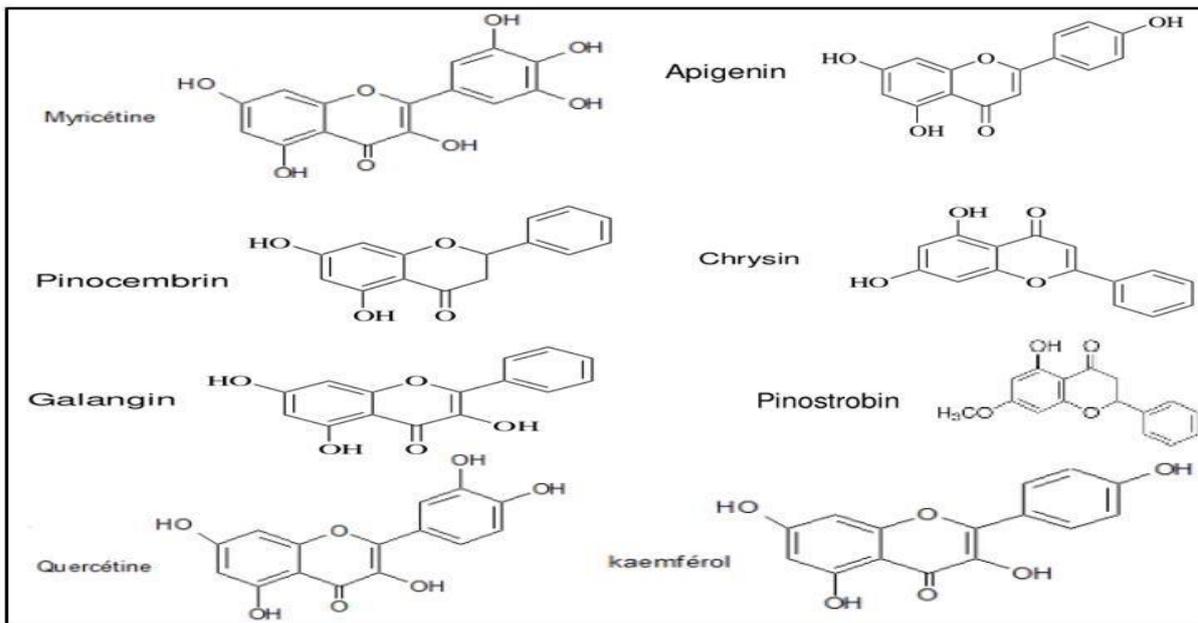


Figure 15 : structure des flavonoïdes les plus isolés dans les différents types de propolis

(Okhale S. E., 2020) (Betul Yesiltas, 2014)

3.2.1.2 Activité pharmacologique :

Les flavonoïdes sont des composants très actifs, agissant sur plusieurs cibles cellulaires, ce qui est à l'origine de leurs diverses propriétés thérapeutiques :

□ Mécanisme d'action subcellulaire :

Sur les enzymes : Les flavonoïdes sont des inhibiteurs connus d'un certain nombre d'enzymes telles que l'aldose réductase, la xanthine oxydase, la phosphodiesterase, Ca^{2+} -ATPase, lipo-oxygénase et cyclooxygénase. (A.D.Agrawal, 2011)

Sur les hormones : Il a été démontré que les flavonoïdes ont des activités de régulation sur les hormones en se liant à la 17 bêta-hydroxy stéroïdes déshydrogénase qui régule les taux d'œstrogènes et d'androgènes chez l'homme, et à la 3 bêta-hydroxy stéroïde déshydrogénase, qui régule les taux de progestatif et d'androgènes chez l'homme. La quercétine, la myricétine, la rutine, le kaempférol affectent le transport, le métabolisme et l'action des hormones thyroïdiennes. La quercétine, la myricétine, la rutine, le kaempférol, la galangine, le spirénoside et la robinine sont de puissants inhibiteurs non toxiques de l'ITH déiodinase dans les membranes microsomiales et les hépatocytes de rat intacts. La myricétine, la rutine, le kaempférol sont des agonistes compétitifs spécifiques de haute affinité pour la liaison de L-T4 au TBPA humain, des antagonistes plus faibles dans la réaction

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

T3-5'-déiodinase et de très mauvais inhibiteurs de la liaison de T3 au récepteur nucléaire T3.
(A.D.Agrawal, 2011)

Neutralisation des radicaux libres :

La capacité des flavonoïdes à neutraliser les radicaux nuisibles dépend de leur structure. Celle-ci doit présenter des fonctions hydroxyles pouvant céder facilement un atome d'hydrogène aux radicaux. Les critères structuraux permettant un piégeage de radicaux efficace sont :

- 1- Une fonction catéchol. Cette structure est la meilleure donneuse d'hydrogène et elle participe à la délocalisation des électrons.
- 2- La double liaison C2-C3 dans le cycle C conjugué à la fonction carbonyle en position 4 permet la délocalisation des électrons à partir du cycle B.
- 3- Enfin, les deux fonctions hydroxyles en position 3 et 5 associées à la fonction Carbonyle en C4 induisent une efficacité maximale. (Pessel Freddy, 2013)

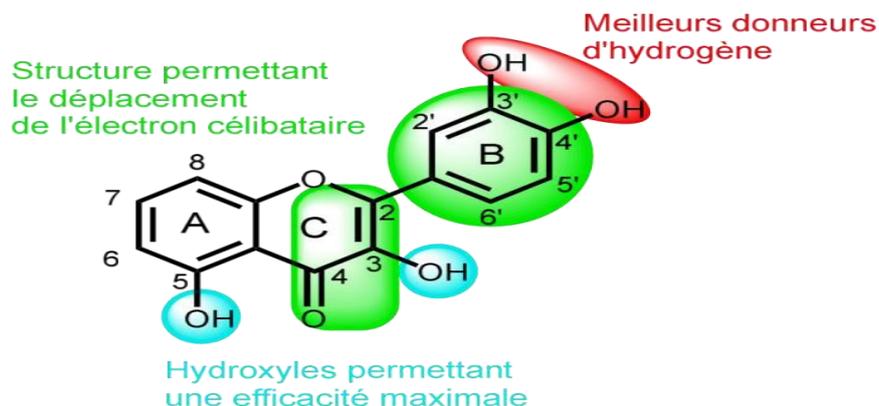


Figure 16: Représentation des éléments structuraux des flavonoïdes importants pour la neutralisation des radicaux libres. (Pessel Freddy, 2013)

□ Propriétés Pharmacologiques :

▪ Effet antioxydant :

La propriété des flavonoïdes la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres : radicaux hydroxyles(-OH), anions superoxydes(O_2^-) et radicaux peroxylipidiques, selon la réaction suivante :

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis



Le radical flavonoxy entre en réaction avec un autre radical donne ainsi une molécule stable: quinone. (Abdelhakim Zegane, 2011)

▪ Effet anti-inflammatoire:

La quercétine inhibe à la fois l'activité de la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase, donc diminue la formation de leurs métabolites inflammatoires. Les flavonoïdes inhibent également la tyrosine kinase cytosolique et membranaire, ils ont également la capacité d'inhiber la dégranulation des neutrophiles. (A.D.Agrawal, 2011)

▪ Effet Antiathéroscléreux :

Grace à leurs propriétés antioxydantes, les flavonoïdes sont susceptibles d'avoir une influence majeure sur le système vasculaire, et ceci en piégeant les radicaux oxygénés pouvant oxyder les LDL, ce qui endommage la paroi endothéliale des vaisseaux sanguins et favorise ainsi la formation des plaques d'athérome. (A.D.Agrawal, 2011)

Les flavonoïdes agissent également sur les vaisseaux sanguins par leur activité vitaminique « p ». Cette activité intervient dans le maintien d'une perméabilité vasculaire normale. Les effets de l'o-β-hydroxyéthyl rutoside (HR) ont été étudiés chez des patients présentant une insuffisance veineuse chronique : un traitement à base de HR a permis de restaurer les paramètres hémorhéologiques altérés. (Abdelhakim Zegane, 2011)

▪ Effet anti-ulcérogène :

La naringine et la quercétine exercent une activité anti-ulcérogène mise en évidence chez le rat. La quercétine exerce ses effets cytoprotecteurs grâce à un complexe impliquant la stimulation de la prostaglandine et l'inhibition de la production de leucotriènes via la production de mucus et ses propriétés antioxydantes. Par ailleurs, il a été établi que la quercétine inhibe la croissance d'*Helicobacter pylori* ainsi que la formation d'acide par les cellules pariétales en réponse à une stimulation par l'histamine et l'ACPM dibutyrique.

(Abdelhakim Zegane, 2011)

▪ Effet antitumoral :

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

Il a été déclaré que les flavonoïdes, grâce à leur activité antioxydante, peuvent inhiber la cancérogenèse. Certains flavonoïdes tels que l'apigénine, la fisétine et la lutéoline seraient de puissants inhibiteurs de la prolifération cellulaire. (A.D.Agrawal, 2011)

La quercétine et l'apigénine ont inhibé la croissance du mélanome et influencé le potentiel invasif et métastatique chez la souris. Les flavonoïdes peuvent inhiber l'angiogenèse, qui est régulée par une variété de facteurs angiogéniques et angiostatiques endogènes. (A.D.Agrawal, 2011)

▪ Effet Antithrombogène :

Certains flavonoïdes, tels que la quercétine, le kaempférol et la myricétine, se sont avérés être des inhibiteurs efficaces de l'agrégation plaquettaire chez les chiens et les singes. Les flavonols sont particulièrement antithrombotiques car ils éliminent directement les radicaux libres, maintenant ainsi des concentrations appropriées de prostacycline endothéliale et d'oxyde nitrique. (A.D.Agrawal, 2011)

▪ Activité antimicrobienne :

Wang et al (1998) ont démontré l'activité antivirale des flavonoïdes. L'herpès simplex, la parainfluenza, la maladie respiratoire syncytiale et l'adénovirus ont été affectés par les flavonoïdes. Il a été également rapporté que la quercétine présentait à la fois des capacités anti-infectieuses et anti-répliquatives. (A.D.Agrawal, 2011)

Des activités antibactérienne et antifongique ont été démontrées chez un certain nombre de flavonoïdes. La chlorflavonine a été le premier antibiotique antifongique de type flavonoïde contenant du chlore produit par des souches de *Aspergillus candidus*. (A.D.Agrawal, 2011)

3.2.2 Autres composés phénoliques :

- Acides phénoliques : principalement constitués d'acides hydroxybenzoïques (gallique, gentisique, acides protocatéchique, salicylique et vanillique) et Des acides hydroxycinnamiques (p-coumarique, acides caféique et férulique). En plus de leurs formes libres, les acides phénoliques sont souvent présents sous forme d'esters de benzyle, de méthylbutényle, de phényléthyle et de cinnamyle, l'ester phénéthylique de l'acide caféique (CAPE). De plus, les dérivés prénylés des phénylpropanoïdes 'ex : artépilline C) se sont avérés abondants dans la Propolis verte du Brésil. (Alvarez-Suarez, 2017)

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

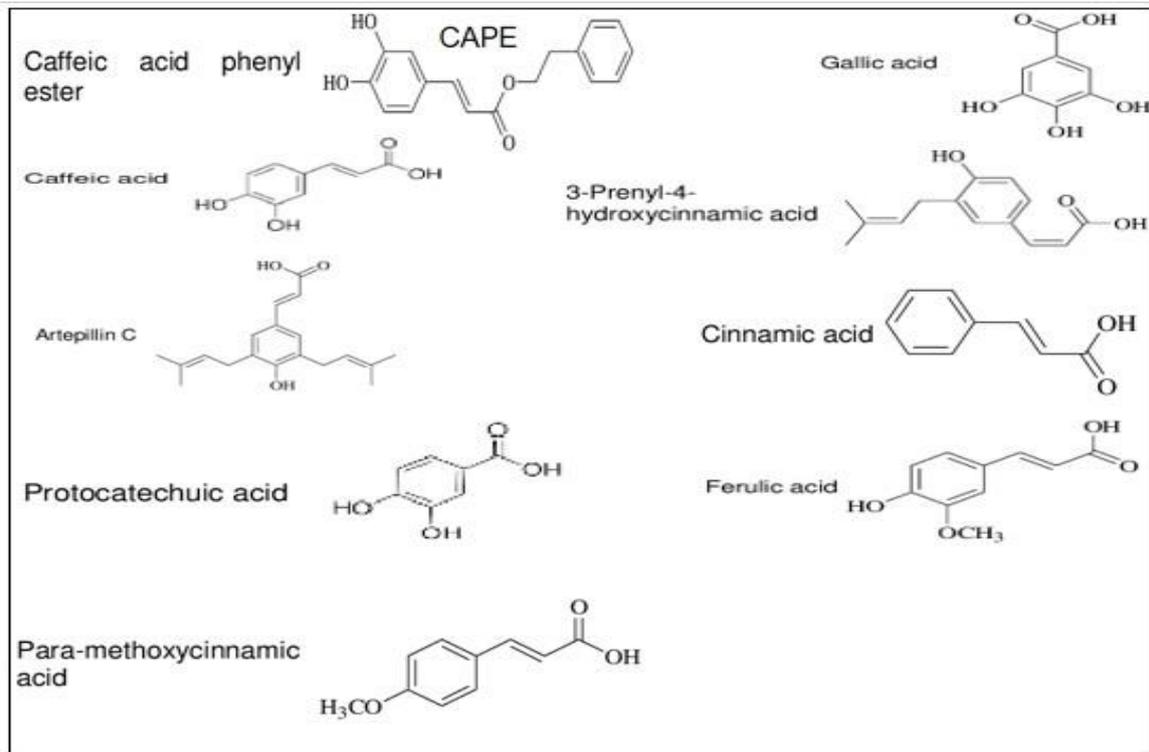


Figure 17: autres principaux acides phénoliques de la propolis (Okhale S. E., 2020)

CAPE : Le CAPE est l'un des composants majeurs de la propolis, connu depuis 1979 pour son activité antifongique et antibactérienne. Suite à l'engouement que génère le CAPE, une multitude de recherches ont été faites et ont, ainsi, permis de découvrir une activité cytotoxique toute particulière sur les cellules tumorales) Une autre piste fut découverte sur l'activité anti-intégrase du CAPE, pouvant intervenir dans le traitement du HIV-1 (Alexandre, 2015)

- **Stilbènes** : Différents stilbènes, en particulier sous la forme prénylée, ont été identifiés dans la propolis de l'île Kangourou australienne (Alvarez-Suarez, 2017)
- **Lignanes** : identifiés dans quelques échantillons de propolis, en particulier ceux provenant des zones tropicales, telles que les îles de Canaries, de Kenya et du Brésil, ainsi que dans la propolis du Chili. Dans la propolis rouge du Brésil notamment, la présence de syringaresinol, pinosresinolet leurs dérivés d'éther diméthylque ont été signalés. (Alvarez-Suarez, 2017)
- **Coumarines** : telles que la coumarine et la daphnétine et la coumarine prénylée suberosin 1, ont également été identifiés dans certains échantillons de propolis (Alvarez-Suarez, 2017)

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

3.3 Composants volatils :

Bien qu'ils ne représentent qu'une petite partie des constituants de la propolis, les composés volatils donnent des arômes particuliers aux propolis d'origines différentes et ont été considérés comme critère de qualité possible pour juger la fraîcheur de la propolis.

La composition de la fraction volatile de la propolis n'a pas été bien déterminée, vu la difficulté de choisir une méthode d'extraction qui convient à la nature résineuse de la propolis et à la fragilité des composés volatils. Les résultats de l'hydro distillation ont révélés que les différentes casses des terpénoïdes représentent la fraction majoritaire. On trouve aussi des acides phénoliques (précédemment détaillés), les acides benzoïques, des hydrocarbures, (Alvarez-Suarez, 2017)... On détaillera par ailleurs la classe de composés majoritaires : les terpénoïdes.

3.3.1 Les Terpénoïdes :

3.3.1.1 Structure et classification :

Les terpénoïdes représentent une classe de composés constitués de plusieurs unités structurales « isoprène ». Selon le nombre d'unités isoprène, on distingue les : monoterpène (C10), sesquiterpène (C15), diterpène (C20), triterpène (C30), tétraterpène (C40) et polyterpène (C > 40), etc. Les terpénoïdes sont souvent présents sous une forme oxygénée, notamment sous forme : d'alcools, d'aldéhydes, d'acides carboxyliques, de cétones, d'esters et de glycosides. (Alvarez-Suarez, 2017)



Figure 18 : quelques terpénoïdes isolés dans différents types de propolis (Okhale S. E., 2020)

3.3.1.2 Propriétés pharmacologiques des terpénoïdes :

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

3.3.1.2.1 Anti-inflammatoire :

Les recherches récentes sur les terpénoïdes ont révélé une activité anti-inflammatoire intéressante identifiée chez plusieurs molécules : tripterine, triptolide, triptolidenol, triptonide,..... Les mécanismes d'action diffèrent d'une molécule à une autre, mais les principaux sont :

-Inhibition de production des cytokines pro-inflammatoires : principalement l'IL6

-Inhibition de production de l'oxyde d'azote (NO)

-Inhibition de production du TNF-alpha. (Wenqiang Yang, 2020)

3.3.1.2.2 Promouvoir l'absorption transdermique :

L'absorption des médicaments par voie cutanée pose encore un problème dans les traitements dermatologique, la perméabilité de la couche cornée diffère selon la nature et l'état de la peau.

Des recherches récentes ont mis en évidence une activité intéressante chez les terpènes : il s'agit de l'amélioration de l'absorption percutanée ! Ce sont des molécules naturelles qui n'irritent pas la peau, peu toxiques et promeuvent l'absorption des autres molécules de la même préparation. (Wenqiang Yang, 2020)

Une étude a rapporté que l' α -terpinéol est utilisé comme amplificateur transdermique pour la zidovudine et le chlorhydrate de buspirone et que le limonène (isolé dans la propolis de l'Afrique du sud (Kamatou, 2018) a pour effet l'amélioration de la pénétration cutanée du kétoprofène et de l'acéclofénac. (Rhee YS, 2011), (Lee J, 2005). (Wenqiang Yang, 2020)

Les terpènes interfèrent avec l'arrangement des lipides dans les régions intercellulaires du stratum corneum (SC), ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité de la peau et favorise ainsi l'absorption des médicaments. (Wenqiang Yang, 2020)

3.3.1.2.3 Antivirale :

Les terpènes représentent l'une des sources les plus prometteuses des nouveaux agents antimicrobiens. Les monoterpènes, comme l'isobornéol et le bornéol, possèdent une forte activité antivirale contre l'herpès simplex virus-1 (HSV-1). Ces composés ont montré une inhibition totale de la réplication du HSV-1 à une concentration de 0,06 %. D'autres

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

composés monoterpéniques tels que le thymol, l' α -terpinène, le γ -terpinène, le 1,8-cinéole, α -terpinéol, et le citral ont démontré une inhibition in vitro supérieure à 80 % de l'herpes simplex HSV-1. (Wenqiang Yang, 2020)

3.3.1.2.4 Antibactérienne :

Les terpènes sont doués d'une activité antibactérienne très intéressante. Un exemple des triterpènes isolés dans la propolis grecque ayant une forte activité antibiotique « L'acide oléanolique » (Kalogeropoulos, 2009), un composé pentacycliquetriterpénoïde possédant un effet inhibiteur sur *S. aureus*, *S. aureus* résistant à la méthicilline et *Streptococcus mutans*.

3.4 Vitamines et oligoéléments :

L'analyse de l'extrait de la propolis croate par spectrométrie d'absorption atomique a révélé sa richesse en oligoéléments, à savoir : le Ca, K, Mg, Na, Al, B, Ba, Cr, Fe, Mn, Ni, Se et Zn. L'analyse de la propolis argentine par activation neutronale a révélé d'autres minéraux, à savoir : le Br, Co, Cr, Fe, Rb, Sb et Sm (Shuai Huang, 2014).

La propolis contient également certaines vitamines comme la B1, B2, B6, C et E, et un certain nombre d'acides gras. De plus, elle contient des enzymes comme la succinique déshydrogénase, la glucose6-phosphatase, l'adénosine triphosphatase et la phosphatase acide (Lotfy, 2006)

3.4.1 Propriétés pharmacologiques des oligo-éléments :

Les oligo-éléments, à savoir le Zinc, calcium, sélénium, Mg, ... jouent un rôle primordial dans les réactions enzymatiques, ce sont des cofacteurs qui activent la réaction enzymatique. On donne un aperçu sur l'importance biologique de deux p oligo-éléments isolés dans la propolis : Le sélénium et le zinc.

- **Zinc :**

Un constituant de plus de 200 enzymes, joue un rôle important dans le métabolisme des acides nucléiques, la réplication cellulaire, la réparation des tissus et la croissance grâce à sa fonction dans l'ADN polymérase. Le zinc a également de nombreuses interactions reconnues et biologiquement importantes avec les hormones et joue un rôle dans leur production, stockage et sécrétion. (BURDIN, 2014)

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

- **Sélénium :**

À l'heure actuelle, la seule fonction biochimique bien caractérisée du sélénium chez les mammifères est son rôle dans l'enzyme destructrice de peroxyde, la glutathion peroxydase. Cependant, d'autres protéines contenant du sélénium chez les mammifères ont été décrites.

(Christine SturcbJer-Pierrat Philippe Carbon Alain Krol, 1995)

4 Propriétés thérapeutiques de la propolis :

De nombreuses propriétés sont attribuées à la propolis. Cependant elles sont essentiellement basées sur des données empiriques issues de l'utilisation ancienne de la propolis dans l'exercice de la médecine. (BAUDEL, 2017)

4.1 Propriétés anti-inflammatoires :

Les maladies inflammatoires sont des pathologies causées par divers agents, notamment des micro-organismes infectieux, des produits chimiques toxiques, des lésions physiques ou la croissance de tumeurs (K. L. Sreejamole et al, 2011). Au cours du processus inflammatoire, les cellules des tissus lésés, les phagocytes, les lymphocytes et les mastocytes sécrètent des médiateurs de l'inflammation tels que l'histamine, les kinines, les prostaglandines, le complément et les lymphokines. L'inflammation est une réponse non spécifique de l'organisme aux agents pathogènes. Sa forme aiguë se manifeste par une douleur, une chaleur, une rougeur, un gonflement et une perte de fonction (Lichtman, 1992.). L'inflammation à long terme, également appelée inflammation chronique, se caractérise par la destruction

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

et la cicatrisation simultanées des tissus, ce qui entraîne un changement progressif du type de cellules présentes sur le site inflammatoire. (S. D. Sokeng, 2013.)

Une étude a été entreprise pour évaluer les activités anti-inflammatoires et analgésiques de l'ester éthylique de l'acide arachidique (AAEE) isolé de la propolis chez les rats.

Selon les résultats obtenus, l'arachidate d'éthyle agirait par inhibition compétitive sur la cyclooxygénase et la lipoxygénase comme les AINS, donc il possède des propriétés antiinflammatoires aiguës et chroniques ainsi que des propriétés analgésiques centrales. Ceci justifie l'utilisation de la propolis dans le traitement traditionnel de la douleur. (Sélestin Dongmo Sokeng et al, 2020)

Un autre mécanisme anti-inflammatoire de la propolis consiste en une inhibition de l'interleukine 6 (IL-6) qui est une cytokine pro-inflammatoire majeure, ce qui en fait donc une cible privilégiée en thérapeutique. (BAUDEL, 2017)

D'après « Nutrition Clinique et Métabolisme », Volume 27, December 2013, l'association d'un extrait de pellicules de raisin riche en anthocyanes, dont la malvidine 3-O-glucoside, à la propolis, riche en d'autres polyphénols (flavonoïdes et acides phénoliques), limite la production de médiateurs de l'inflammation sur un modèle in vitro. De plus, dans une étude effectuée in vivo sur des rats arthritiques, une diminution des signes inflammatoires de l'ordre de 41 % a été observée pour des rats traités par l'hydrocortisone, cette diminution des signes inflammatoires étant plus importante (67 %) pour des rats traités avec une association raisin/propolis (M D Mossalayi et al, 2014) (Alexandre, 2015)

L'effet anti-inflammatoire de la propolis est de type « aspirine like » (Mickaël, 2010), et dosedépendant. Les extraits aqueux donnent de meilleurs résultats. Les flavonoïdes en sont responsables, en inhibant la synthèse de NO et de PG, inducteurs d'inflammation (Paulino N. et al., 2006) et en supprimant la production de cytokines inflammatoire par les monocytes/macrophages (Ansorge S., 2003) .Des études ont montré que son action est intéressante dans les trachéites et pharyngites liées à une intubation prolongée pendant une intervention chirurgicale. Les composés terpéniques (bisabolol en particulier) agiraient également dans l'action anti-inflammatoire (Y., 2008) . (GHARBI, 2011)

4.2 Propriétés antivirales

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

Les propriétés antivirales de la propolis ont été découvertes pour la première fois en 1972, avec la mise en évidence de l'inhibition par la propolis du virus de CMV (la mosaïque du concombre), du TRSV (virus des taches du tabac) ainsi que du TNV (virus de la nécrose du tabac). A la suite de cette découverte de nombreuses études ont été menées sur le pouvoir antiviral de la propolis (Bankova V e. a., 2014) (Nolkemper S, 2010) (Ramadan MF, 2012) (BAUDEL, 2017)

La propolis a été testée contre divers organismes pathogènes viraux ; les premiers succès ont incité les chercheurs à déterminer les composants les plus utiles, qui peuvent être modifiés pour produire des produits pharmaceutiques plus actifs et plus spécifiques (Ito.J et al, 2001). Les virus qui ont été contrôlés par la propolis dans des modèles animaux avec la suggestion de contrôle chez l'homme comprennent la grippe (Serkedjieva J. et al, 1992) (Shimizu T. e. a., 2008), le virus herpès simplex de type 2 (Nolkemper S.et al, 2010) et le VIH (Ito.J et al, 2001), (Harish Z.et al., 1997)). Shimizu et al (Shimizu T.et al., 2011) ont évalué trois différents types de propolis dans des extraits d'éthanol, en utilisant un modèle murin du virus de l'herpès simplex de type 1. Malgré les différences chimiques, les trois extraits de propolis avaient non seulement des effets anti-HSV-1 directs, mais stimulaient également l'activité immunologique contre l'infection intradermique par le HSV-1 chez les souris.

L'activité antivirale de la propolis a été signalée pour les virus à ADN et à ARN (poliovirus, virus herpès simplex et adénovirus) dans un modèle in vitro (cellules cultivées). Les meilleurs résultats ont été obtenus contre le poliovirus et l'herpèsvirus, avec une inhibition de 99,9 % de ce dernier, à une concentration de propolis de 30 µg/ml (Amoros M. et al ., 1992). Les composants de la propolis, la chrysin et le kaempférol, ont provoqué une réduction de la réplication intracellulaire des souches d'herpèsvirus en fonction de la concentration lorsque les monocouches de cellules hôtes étaient infectées et ensuite cultivées dans un milieu contenant un médicament. La quercétine, un autre composant de la propolis, a eu le même effet, mais seulement aux concentrations les plus élevées testées (60 µg /ml) contre diverses souches du virus de l'herpès simplex humain, avec une réduction de la réplication intracellulaire d'environ 65 %, tandis qu'elle a réduit l'infectivité de l'herpèsvirus bovin, de l'adénovirus humain, du coronavirus humain et du coronavirus bovin d'environ 50 %. La réduction était de 70 % dans le cas du rotavirus [(Debiaggi M. et al ., 1990)]. (Andresa Aparecida Berretta a, 2020)

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

D'autres études ont également été menées sur l'effet de la propolis contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Kujumgiev A, 1999). Les résultats obtenus montrent que le CAPE à une action de type anti-intégrase sur le VIH (Burke TR Jr1 et al., 1995) (BAUDEL, 2017) .

Grâce à ces découvertes, on a cherché à établir des relations structure/activité sur la base structurale du CAPE. En effet, il a été démontré qu'en position ortho d'un cycle aromatique, 2 groupements hydroxyles (-OH) augmentaient l'efficacité de l'activité anti-intégrase. Un troisième groupement hydroxyle sur le cycle aromatique potentialiserait davantage son action. (Alexandre, 2015)

4.3 Propriétés antibactériennes :

Les principaux agents antibactériens identifiés dans la propolis sont les flavonoïdes, principalement la quercétine, la galangine et la pinocembrine. D'autres agents ont également été identifiés comme l'acide caféique, l'acide benzoïque, l'acide cinnamique. Ces derniers agiraient plutôt sur la membrane cellulaire, ce qui expliquerait que l'activité bactéricide a été démontrée avec une plus grande efficacité sur les bactéries Gram+ que sur les Gram-, et laisse fortement supposer une action directe sur le peptidoglycane. (BAUDEL, 2017)

Les mécanismes antibactériens de la propolis sont multifactoriels : blocage de la division cellulaire, désorganisation du cytoplasme, inhibition de la synthèse protéique ou encore inhibition du processus d'adhésion de la bactérie (Scazzocchio F et al., 2006) (BAUDEL, 2017)

Depuis le début de la recherche sur la propolis, plusieurs groupes d'auteurs ont étudié ses propriétés antimicrobiennes. Bankova et al (Bankova V e. a., 1995) ont examiné l'activité antibactérienne de différentes fractions de la propolis brésilienne envers *Staphylococcus aureus*, et ont observé que l'activité antibactérienne est principalement due aux composés phénoliques polaires. (Arjun H. Banskota, 2001)

Antunes et al (Antunes et al., 1996) ont également étudié l'activité antimicrobienne de la propolis contre 30 bactéries, dont 10 gram-positifs et 20 gram-négatifs. Park et al (Park et al., 1998) ont testé l'activité antimicrobienne de la propolis sur des micro-organismes oraux ; et (Sosa et al., (1997)) ont observé que les échantillons de propolis inhibaient la croissance de certaines

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

bactéries gram-positives et de *Candida albicans*, sans affecter la croissance des bactéries gram-négatives. (Arjun H. Banskota, 2001)

Mirzoeva et al. (Mirzoeva et al., 1997) ont étudié l'effet de la propolis sur la physiologie de *B. subtilis*, *E. coli* et *R. sphaeroides*. L'extrait éthanolique de la propolis a eu un effet antibactérien dû à la présence d'ingrédients très actifs mais labiles. La propolis et certains de ses composants (acide cinnamique et de ses composants flavonoïdes) agissent par découplage de la membrane cytoplasmique transductive d'énergie et d'inhiber la motilité bactérienne. (Arjun H. Banskota, 2001)

Hashimoto et al ont examiné les effets de la propolis brute et de ses fractions contre *Helicobacter pylori*, la bactérie intestinale connue pour être associée à l'ulcère gastrique. Les auteurs ont trouvé que l'extrait éthanolique avait une activité anti *H.pylori*, et ses fractions actives, l'acide p-coumarique, l'acide 3-prényl-4-dihydrocinnamoyloxy-cinnamique et l'artepilline C ont été isolés comme composés actifs. . (Hashimoto et al., 1998) (Arjun H. Banskota, 2001)

A l'inverse des antibiotiques conventionnels, la propolis ne provoque pas de maladies iatrogènes, ni de déséquilibre de l'écosystème intestinal. (Darigole, 2017). Des tests cliniques invitro ont montré que la propolis stimulait l'activité des bactériophages et les rendait deux fois plus actif. (GHARBI, 2011) La propolis active les macrophages par la génération d'oxyde nitrique, à partir de la L-arginine. 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. (Pagliarone AC, 2009) (Al-Hariri, 2020)

4.4 Propriétés antifongiques :

L'activité antifongique provient essentiellement de l'acide caféique, le coumarate de benzyle, la pinocembrine et la pinobanksine. Le spectre antifongique de la propolis est large : *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Microsporum ferrugineum*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton cerebriiform* (liste non exhaustive) (Kujumgiev A et al., 1999) (Ozcan M. et al., 2004) (Pavilonis A, 2008) (Xu BH, 2006). (BAUDEL, 2017)

Les mécanismes ne sont pas complètement élucidés. La principale hypothèse évoque une action antifongique par inhibition de la réplication de l'ADN et donc une inhibition de la

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

division cellulaire. De plus il existe une action antifongique indirecte par stimulation du système immunitaire et plus particulièrement des macrophages. (BAUDEL, 2017)

▪ Candida albicans :

Ce champignon est un commensal, *Candida albicans* est omniprésent dans notre bouche et nos intestins, sans causer le moindre trouble. Mais dans certains cas, ce champignon « ami » peut se développer en excès et induire plusieurs problèmes : intestinaux, urinaires, génitaux, dermatologiques, nerveux endocriniens, allergiques.

Que ce soit à titre préventif ou curatif, la propolis est un remède naturel antifongique extrêmement actif en cas de candidose. À prendre en particulier en cas d'antibiothérapie, de corticothérapie et même simultanément aux contraceptifs oraux. (Darigole, 2017)

▪ Dermatophytes :

Les *dermatophytes* sont des champignons filamenteux appartenant aux trois genres *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton* qui sont capables de provoquer des infections de la peau, des cheveux et des ongles. Les espèces les plus courantes appartiennent au genre *Trichophyton* (Porro, 1997); (Lacaz, 2002)

Le potentiel de la propolis verte et rouge du Brésil en tant qu'agent antifongique contre *T. rubrum*, *Trichophyton tonsurans* et *T. mentagrophytes* suggère son utilisation dans le futur comme un traitement alternatif contre les dermatophytes causés par ces espèces (A.B.S. Siqueira, 2008)

4.5 Propriétés antiparasitaires :

La propolis s'est révélée être efficace sur certains parasites. Une action antiparasitaire a été démontrée in vitro sur de nombreux parasites : Trypanosomas, Leishmanias, Giardalamblia, Giardaintestinalis, Ascaris lumbricoides, Enterobiusvermicularis, Trichocephalusdispar, Trichomonas vaginali (liste non exhaustive) (Abdel-Fattah NS, 2007 Aug) (De Castro SL, 1995 Apr) ((Martin RS, 2002 Mar). L'efficacité de la propolis a été évaluée contre la giardose, parasitose due à giardaintestinalis, protozoaire colonisant l'intestin et responsable d'une symptomatologie abdominale marquée avec diarrhées et douleurs abdominales (Miyares C, 1988). Le traitement de la giardose a recours aux nitro-imidazolés dont la Fasigyne® (tinidazole). Cet essai clinique a tenté de comparer l'efficacité de la propolis contre la giardose par rapport au traitement

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

de référence, le tinidazole. Il s'est avéré que 60% des patients du groupe traité par la propolis dosée à 30% ont été guéris, contre 40% de guérison avec le groupe de patients traités par le tinidazole. (BAUDEL, 2017)

4.6 Propriétés antioxydantes :

D'un point de vue médical, la protection des cellules contre les dommages causés par l'oxydation est d'une grande importance. Les radicaux libres et autres agents oxydants jouent un rôle important dans la formation de nombreuses toxines cellulaires¹. En outre, les radicaux libres peuvent induire des dommages oxydatifs dans les biomolécules, ce qui peut altérer la structure de la cellule et détruire sa santé. (Yan-Zhen Zheng¹, 2017)

Parmi les larges propriétés biologiques de la propolis, la capacité antioxydante, une des propriétés les plus importantes, qui contribue grandement à prévenir certaines maladies, y compris les maladies cardiovasculaires, le diabète et le cancer (Gutteridge, 1994) (Yan-Zhen Zheng¹, 2017)

Selon Aljadi et Kamaruddin (Aljadi, 2004), il y a un haut degré de corrélation entre les flavonoïdes et la capacité antioxydante de la propolis, bien qu'une action synergique entre plusieurs composés ne puisse être écartées.

Son action antioxydante est aussi dose-dépendante. A dose faible, elle est antioxydante mais à dose forte, elle semblerait devenir pro-oxydante². Il faut donc établir une dose efficace pour optimiser son utilisation (Apimondia, 2001). Cette action est démontrée où les composés phénoliques, les flavonoïdes, et surtout l'artepilline C, s'opposent à la peroxydation des lipides et préviennent les dommages des radicaux libres (Yang H., 2011) (Shimizu K., 2004). Les effets de la propolis ont été mis en évidence dans la protection du LDL-cholestérol contre la peroxydation (qui favorise l'artériosclérose), ce qui permet de considérer la propolis comme agent de prévention de la dégénérescence (Apimondia, 2001). (GHARBI, 2011)

4.7 Propriétés cicatrisantes :

Parmi toutes les activités remarquables de la propolis, ses propriétés anti-inflammatoire et antibactérienne méritent une attention toute particulière si l'on veut pouvoir utiliser cette substance de la ruche dans le domaine de la cicatrisation.

² Pro-oxydant : une espèce qui provoque ou induit l'oxydation.

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

Le processus de guérison des plaies et des brûlures a lieu via une série d'évènements coordonnés et médiés par les cytokines, elles-même requérant l'action de plusieurs types de cellules. Les plaquettes arrivent en premier, suivies des neutrophiles et des macrophages, puis des fibroblastes, lymphocytes et des cellules endothéliales. De cette série d'évènements soigneusement orchestrée dépend la réparation des tissus. Les infections lors de la cicatrisation restent un problème de nos jours malgré notre arsenal thérapeutique, principalement chez certaines personnes vulnérables comme les diabétiques et les immunodéprimés. (Potier, 2014)

La propolis est composée d'acides aminés, dont l'arginine et la proline. Or la proline est impliquée dans la synthèse du collagène, composé essentiel du tissu conjonctif et ayant un rôle majeur dans la structure architecturale du derme. L'arginine est un acide aminé fortement impliqué dans le renouvellement cellulaire ce qui confère à la propolis un rôle cicatrisant (ClémentH., 2002). De plus, la propolis stimule la multiplication des fibroblastes, cellules intervenant dans l'élaboration de l'architecture protéique du tissu conjonctif, en synthétisant l'élastine et le collagène. (BAUDEL, 2017)

Ce sont les flavonoïdes qui sont, en partie, responsables de leurs bienfaits réparateurs. En effet, grâce à leurs propriétés antioxydantes, ils vont tendre un piège aux radicaux libres, responsables d'un stress oxydatif, qui endommage les cellules. La propolis joue également un rôle important au niveau de la stimulation métabolique cellulaire, circulatoire et sur la synthèse des fibres de collagène pour un renouvellement plus rapide des tissus et une meilleure élasticité. (Alexandre, 2015)

4.8 Propriétés immunomodulatrices :

Les effets immunomodulateurs de la propolis l'ont fait un traitement complémentaire et/ou alternatif pour de nombreux troubles immunitaires. Dans une étude *in vitro*, la propolis a montré des effets immunomodulateurs sur les macrophages (Koo H, 1999) tandis que la propolis a augmenté le ratio des cellules TCD4+/TCD8+ *in vivo* chez les souris.] (Al-Hariri, 2020)

▪ L'immunité adaptative et innée :

En ce qui concerne la réponse immunitaire humorale, on a constaté que l'extrait éthanolique de propolis augmentait la production d'anticorps. Schelleret *al.* Ont administré l'extrait

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

éthanolique à court terme à des souris immunisées (avec des globules rouges de mouton) et ont démontré des niveaux d'anticorps plus élevés. Ils ont associé cette activité stimulante à l'activation des macrophages qui conduit à la production de cytokines et donc à la régulation des fonctions des cellules B et T. (Scheller S, 1988) De même, ils ont constaté que l'administration de propolis à des rats augmentait la production d'anticorps après 15 jours d'immunisation.

(Sforcin JM, 2005)

▪ **Maladies immunosuppressives :**

Dans les modèles immunosuppresseurs, l'administration de propolis a permis d'éviter les effets indésirables de la cyclophosphamide et d'améliorer le taux de survie des souris. Les effets synergiques de la propolis avec le polysaccharide du pollen de Taishan *Pinus massoniana*, ont amélioré la fonction du système immunitaire et diminué les charges virales chez les poulets co-infectés par des virus immunosuppresseurs. Cela a permis de découvrir des préparations naturelles plus efficaces pour la prévention et le traitement des maladies immunosuppressives. (Al-Hariri, 2020)

▪ **Propriété Antiallergique :**

Il a été découvert que la propolis pouvait soulager les troubles allergiques par l'inhibition de la libération d'histamine. Elle a produit une inhibition significative des éternuements et du frottement nasal induit par l'antigène. De plus, des recherches antérieures ont montré que l'ester phénéthylque de l'acide caféique induisait l'expression de la caspase-3 et inhibait les voies de signalisation du facteur nucléaire-kB (NF-kB) et de la protéine kinase-B dans les cellules T CD4+ humaines primaires. D'autres études ont confirmé que l'effet antiallergique de la propolis et/ou de ses composants actifs était dû à l'inhibition de la libération du facteur d'activation des plaquettes et de l'activation du NF-B, ce qui entraîne la suppression des niveaux d'immunoglobuline E. Ceci explique l'activité antiallergique de la propolis. (Al-Hariri, 2020)

4.9 Propriété analgésique :

Dulcetti *et al* , ont étudié, en 1998, les propriétés anti- nociceptives d'un extrait éthanolique de propolis brésilienne. L'effet analgésique de la propolis est évalué par deux tests : l'un consistant à injecter dans la cavité péritonéale de l'animal (ici des souris) une substance nocive causant de sévères douleurs abdominales ainsi que des contractions. L'évaluation de

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

l'efficacité antidouleur de la substance à tester se fait selon le nombre de torsions abdominales subies par l'animal. L'autre test consiste à chauffer la queue d'un rat afin de voir à quel stade la douleur le pousse à effectuer un mouvement vif de la queue afin de la retirer. Les résultats montrent une inhibition significative de la douleur chez la souris à une dose de 1000mg/kg, avec une diminution des contorsions de 52,8%. A la même dose chez le rat, le temps avant le retrait de la queue augmente de façon significative (Dulcetti Jr. O., 2004).

La conclusion sur l'efficacité analgésique de la propolis est délicate, les résultats obtenus par les différentes équipes sont parfois contradictoires, les poussant à suggérer que l'action analgésique obtenue lors des tests est en fait due à l'activité antiinflammatoire de la propolis. Il est clair que ce domaine d'action de la propolis nécessite des travaux complémentaires pour compléter l'information à laquelle le corps médical peut accéder quant à la possibilité d'utiliser la propolis dans le traitement de certains types de douleur.

(Potier, 2014)

4.10 Propriété anesthésique local :

La propolis possède une action anesthésiante, ceci grâce à l'activité des huiles volatiles de celle-ci. Cette action n'est pas issue d'un mécanisme central comme la morphine et n'a pas d'effets indésirables comme la cocaïne (collapsus, malaises...) (Mickaël, 2010) (OULDAMER, 2016)

L'extrait éthanolique de propolis ainsi que certains de ses constituants possèdent un effet anesthésique local. Ainsi, MM. Paintz et Metzner relatent que cet effet peut être obtenu avec un extrait total de propolis, avec la pinocembrine seule, la pinostrobine seule ou encore avec un mélange d'acides esters caféiques qui se trouvent dans la propolis. En application sous-cutanée, la pinocembrine et le mélange d'acides esters caféiques ont eu le même ordre d'efficacité que la lidocaïne. (Paintz M., 1979)

5 Indication de la propolis :

5.1.1 Indications en dermatologie :

5.1.2 PSORIASIS :

Le psoriasis est une maladie inflammatoire et proliférative de la peau qui se traduit par des plaques érythémato-squameuses. Cette maladie de la peau est provoquée par l'accélération

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

du renouvellement des cellules de l'épiderme. Normalement, l'épiderme humain se renouvelle en un mois (4 semaines), des cellules neuves remplaçant les « vieilles » qui sont éliminées au fur et à mesure qu'on se lave. En cas de psoriasis, on « fait peau neuve » de façon accélérée : l'épiderme se renouvelle en moins d'une semaine, quatre à cinq jours ! Ce sont les kératinocytes qui s'emballent : ces cellules chargées de fabriquer la couche cornée externe de la peau se multiplient de façon anormale, très rapide. Il s'ensuit une inflammation, une déshydratation, une irritation. (Darigole, 2017)

Des plaques rouges apparaissent, bien délimitées, localisées le plus souvent sur le visage, les coudes, les genoux, le cuir chevelu... Ces plaques se couvrent de fines pellicules blanches, nommées squames. Dans certains cas, le psoriasis est prurigineux. Le psoriasis est une affection protéiforme : certaines personnes n'ont qu'une seule plaque, bien délimitée, bien localisée (par exemple au visage), alors que d'autres des plaques qui s'étendent à l'ensemble du corps. (Darigole, 2017)

Une étude vise à évaluer l'efficacité d'un traitement topique naturel combiné pour le psoriasis. Le médicament est une crème composée principalement de propolis et d'Aloe Vera. Cette crème est utilisée pour le traitement topique du psoriasis léger à modéré dans toutes les régions du corps, à l'exception du visage et des organes génitaux. Le groupe 1 a reçu ce traitement topique. Le groupe 2 a reçu un placebo (préparation sans les substances actives susmentionnées). La tolérabilité du traitement était très bonne. (Agharid. El-Gammal1, 2018)

En comparaison avec le groupe 2 (groupe placebo), les patients du groupe 1, traités avec un mélange de propolis (50%) et d'aloé vera (3%), ont montré une amélioration notable, ce qui confirme la valeur thérapeutique de la propolis et de l'aloé vera dans le traitement du psoriasis léger à modéré. (Agharid. El-Gammal1, 2018)

Donc, on suppose comme traitement du psoriasis la propolis, avec un double soin : en interne, sous forme de cures (gélules de propolis en poudre) et en externe, en utilisant une préparation topique à la propolis qui non seulement a des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires mais qui favorise la cicatrisation. (Darigole, 2017)

5.1.3 ECZEMA :

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

L'eczéma atopique ou dermatite atopique est une dermatose inflammatoire prurigineuse de prédisposition génétique évoluant par poussées récidivantes, sur un fond de chronicité atteignant essentiellement le nourrisson et le petit enfant. Le phénotype clinique de la DA résulte d'interactions entre des gènes de susceptibilité, un défaut de la fonction barrière cutanée et un dysfonctionnement de la réponse immunitaire innée et/ou adaptative. D'origine multifactorielle, elle est sous la dépendance du système lymphocytaire TH2, avec tendance à la production d'immunoglobulines E (IgE) et risque d'asthme, de rhinite ou conjonctivite allergique, définissant le terrain atopique. (M.Rybojad, 2012)

Il existe 3 stades classiques de l'eczéma atopique : le stade infantile, l'enfance et l'âge adulte.

Le site spectre de présentation de l'eczéma atopique est très variable, allant d'une variante qui n'affecte que la main à des formes majeures où un patient présente une érythrodermie. Les lésions aiguës et subaiguës de l'eczéma se caractérisent souvent par des papules et vésicules érythémateuses intensément prurigineuses, avec des excoriations et un exsudat séreux.

L'eczéma chronique est illustré par des plaques et des papules lichénifiées avec des excoriations. (Andrew Sohn, 2011)

Le traitement de l'eczéma atopique en poussée repose sur la corticothérapie locale. Le traitement d'entretien repose sur la correction de la sécheresse cutanée par les produits hydratants dont l'efficacité ne fait plus de doute. (M.Rybojad, 2012) C'est pour cela, un mélange de propolis et de cire d'abeille sous forme de crème sera intéressant dans le traitement de l'eczéma atopique en stoppant la desquamation de la peau, en atténuant la sécheresse de celle-ci et en stimulant la cicatrisation des crevasses et autres fissures. L'inflammation, le prurit et l'érythème sont réduits après une semaine de traitement. (Mickaël, 2010)

5.1.4 Traitement des brûlures et des plaies :

La propolis est largement utilisée dans les remèdes populaires pour le traitement des brûlures et des plaies (D., Mai 1988,) (Mickaël, 2010)

Les effets curatifs de la propolis, qu'elle soit sous forme d'extrait ou d'émulsion, peuvent être expliqués par de nombreux facteurs : (Mickaël, 2010)

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

La forte teneur en flavonoïdes de la propolis joue un rôle important dans la stimulation du processus de guérison par l'amélioration de la vascularisation et la réduction de la peroxydation des lipides qui prévient la nécrose cellulaire et favorise la prolifération cellulaire (CHOI SH). (Mickaël, 2010)

Les effets antimicrobiens et astringents de la propolis augmentent le taux d'épithélialisation et de contraction des brûlures (ABD EL-HADY F.) (DOMEREGO R. et HUMBELL.). (Mickaël, 2010)

En outre, ses activités antioxydante, angiogénique et anti-leucocytaire (BOWEN WH., 2005), (DONADIEUY., 1994) stimulent la prolifération de l'épithélium et donc la régénération de la plaie, limite la formation de pus et soulage la peau exposée au soleil. (Mickaël, 2010)

Une préparation topique à base de propolis (4 % p/p) pourrait être un pansement naturel prometteur pour le traitement efficace des plaies et des brûlures. En effet, elle a montré une activité pharmacologique tolérable, très efficace et rapide en ce qui concerne la réduction des œdèmes, de l'activité de cicatrisation des brûlures et des plaies. (Gehan Fathy Balata, 2018)

5.1.5 Cicatrisation des plaies du pied diabétique :

Les ulcères du pied diabétique représentent 85 % des causes non traumatiques d'amputation des membres inférieurs (Larijani BHR, 2008). Comme les ulcères du pied diabétique constituent un problème médical majeur en matière de santé publique. La propolis est l'un de ces agents thérapeutiques naturels qui a été suggéré comme étant utile pour le traitement des ulcères du pied diabétique en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes (Marcucci M., 1995); (BurdockGA., 1998) ainsi que de ses effets curatifs sur différents ulcères (Bretz WA, 1998); (Vynograd N, 2000); (Imhof M, 2005). Des effets positifs de la propolis sur la guérison des ulcères diabétiques ont été signalés dans quelques études cliniques et expérimentales antérieures (Lotfy M, 2006); (McLennan SV, 2008) (Henshaw FR, 2014) (Mozhgan Afkhamizadeha, 2018)

5.1.6 Stimulation de croissance des cheveux :

Dans une étude, ils ont cherché à savoir si la propolis stimule la croissance des poils chez les souris rasées. L'extrait éthanolique de la propolis a stimulé l'induction anagène dans la peau du dos rasé. L'induction anagène s'est produite sans aucune anomalie détectable sur le plan histologique. La culture organotypique d'une peau contenant des follicules pileux au stade

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

anagène a révélé une stimulation signifiant la prolifération des kératinocytes de la matrice pileuse par la propolis. De plus, la propolis a facilité la prolifération des kératinocytes épidermiques. Ces résultats indiquent que la propolis stimule la croissance des cheveux en induisant la prolifération des kératinocytes du cheveu. (Shota Miyata, 2014)

5.2 Indications pour les infections pulmonaires :

La propolis est utilisée dans les inflammations aiguës et chroniques dans les maladies des voies respiratoires inférieures et supérieures, la pharyngotrachéite, la sinusite... (Al-Hariri, 2020)

5.2.1 Syndrome Respiratoire Aigu Sévère SARS cov-2 :

Récemment, plusieurs études ont montré que l'extrait de propolis et certains de ses composants agissent contre plusieurs cibles importantes dans le contexte physiopathologique de la maladie causée par le SARS-CoV-2, telles que la réduction de l'expression du TMPRSS2 et la réduction de l'ancrage de l'ACE2, qui, autrement, faciliterait l'entrée du virus dans la cellule ; ceci s'ajoute à l'immunomodulation des monocytes / macrophages (réduction de la production et élimination de l'IL-1 bêta et de l'IL-6), à la réduction des facteurs de transcription NF-KB et JAK2 / STAT3 et au blocage de PAK1, qui déterminent les activités inflammatoires et la fibrose causées par la COVID-19 (Sekiou O., 2020), (Güler H.I., 2020), (Asgharpour F., 2019), (Shimizu T. T. Y., 2011)

Le coronavirus se lie fortement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), utilisant cette enzyme comme récepteur pour l'invasion et la réplication dans la cellule hôte, causant des dommages et augmentant la transmission interpersonnelle (Güler H.I., 2020), (Wang D., 2020). En conséquence, les inhibiteurs de l'ACE ont été considérés comme des alternatives médicamenteuses utiles.

L'inhibition de l'enzyme ACE2 est une cible importante pour le traitement de l'infection par le SRAS-CoV-2 (Vardhan S., 2020), (Sanchis-Gomar F., 2019). Güler et ses collaborateurs (Güler H.I., 2020) ont préparé un extrait alcoolique de propolis et identifié certains acides hydroxycinnamiques (acide caféique, acide p-coumarique, acide t-cinnamique et CAPE), les flavanones rutine et myricétine, et les flavones hespéridine, chrysin et pinocembrine. En utilisant les évaluations de l'arrimage moléculaire, ils ont trouvé que la rutine avait la plus grande énergie de liaison à l'ACE2, suivie de la myricétine, de l'ester phénéthylque de l'acide caféique, de l'hespéridine

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

et de la pinocembrine. La rutine interagit avec les doigts de zinc des sites actifs de l'ACE2, une métalloprotéase qui présente le même doigt de zinc dans l'ACE (Güler H.I., 2020).

Il existe de nombreuses preuves de l'interférence de la propolis et/ou de ses composants avec la réplication et l'infectiosité virale, ce qui pourrait réduire l'inflammation pulmonaire grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, tout en favorisant le renforcement du système immunitaire. Ce sont des propriétés utiles qui pourraient aider à minimiser les symptômes et les effets délétères de COVID-19.

Outre ces activités, la propolis n'interagit pas avec les principales enzymes hépatiques ni avec d'autres enzymes clés ; selon les critères adoptés par l'Organisation mondiale de la santé, la propolis peut donc être utilisée en même temps que les principaux médicaments sans risque de potentialisation ou d'inactivation. (Andresa Aparecida Berretta a, 2020)

5.2.2 Asthme :

Les résultats de l'étude de Sy *et al.* sur l'effet de la propolis sur l'asthme induit par l'ovalbumine, modèle animal, suggèrent que la propolis et/ou ses extraits pourraient être utiles comme nouvel agent thérapeutique potentiel ou comme adjuvant pour le traitement de l'asthme. Cette conclusion a été confirmée par une autre étude (Sy LB, 2006). Dantas *et al.* ont rapporté que la propolis pouvait agir directement sur les cellules T en inhibant leur différenciation et par conséquent le développement de la réponse immunitaire acquise.

(Dantas AP, 2006) (Al-Hariri, 2020)

5.3 Indications pour la sphère buccodentaire :

Les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques, anesthésiques et antibactériennes de la propolis font réellement merveille dans l'hygiène buccodentaire. De plus, la propolis est précieuse en traitement d'appoint de la carie, de la pulpite et même de l'abcès dentaire, sans oublier son action préventive et sa fonction curative en cas de gingivite, de parodontite et de glossite. Enfin, la propolis contribue à l'assainissement de la cavité buccale, pour donner une haleine normale à ceux qui doivent leur haleine fétide au mauvais état de leur dentition ou au tabagisme. Elle est utilisée sous forme de spray, vaporisation, gomme à mâcher, dentifrice, ou sous forme brute.

5.4 Autres indications

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

5.4.1 Rhumatisme:

La propolis peut soulager les personnes souffrant d'arthrose cervicale par son action aspirine-like. Celle-ci, associée à la cire, peut être utilisée en usage externe dans les atteintes de la colonne vertébrale appelées spondylarthroses qui peuvent conduire à l'écrasement très douloureux de racines nerveuses. (Mickaël, 2010)

5.4.2 Cystite urinaire :

La cystite est l'inflammation des voies urinaires, aiguë ou chronique. Il s'agit généralement d'une infection qui se propage depuis les organes génitaux. La majorité des cystites sont dues à des germes « Gram négatif » : Escherichia coli, responsable de 85 % des infections urinaires ; Klebsiella ; Proteus ; Enterobacter.

Le traitement de référence de la cystite repose en effet sur les antibiotiques. Cependant, les phénomènes de résistance des bactéries aux antibiotiques sont de plus en plus fréquents. La consommation régulière de propolis offre une bonne protection contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Les études ont permis de mettre à jour le mécanisme de son action. En effet les flavonoïdes de la propolis sont capables de se fixer sur Escherichia coli (bactéries responsables de la majorité des cystites) afin de les empêcher d'adhérer aux muqueuses des voies urinaires et de causer l'infection. Ne bénéficiant pas de point d'ancrage, ces bactéries sont alors naturellement éliminées par les voies naturelles. (Darigole, 2017)

5.4.3 ULCÈRE GASTRIQUE A Helicobacter pylori :

Cette bactérie colonise l'estomac en ayant une prédilection pour le mucus qui protège l'épithélium gastrique contre son autodigestion par atteinte de l'acide chlorhydrique. Cette bactérie pénètre au sein du mucus protecteur pour se nicher dans les cellules de la paroi gastrique. Grâce aux travaux de deux chercheurs australiens, Warren et Marshall, qui ont été publiés en 1983, nous savons aujourd'hui que la principale cause d'ulcère gastrique est Helicobacter pylori. Cette découverte a véritablement révolutionné le travail des gastroentérologues et réorienté les prescriptions de remèdes antiulcéreux. Or la propolis, ayant des propriétés antibactériennes, permet de lutter efficacement contre la prolifération de l'Helicobacter pylori. D'autre part, la fonction mécanique de l'estomac est sensible à

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

l'environnement nerveux et hormonal, ainsi qu'au stress. Tout déséquilibre émotionnel, nerveux ou hormonal entraîne une modification des sécrétions gastriques : davantage d'acide chlorhydrique, moins de mucus protecteur. Les conséquences de ces troubles de la fonction sécrétoire se font alors douloureusement sentir sous la forme de brûlures et d'aigreurs acides. D'où la consommation de produits antiacides. Mais ceux-ci ne sont pas une panacée. Là encore la propolis peut remplacer utilement ces antiacides. (Darigole, 2017)

En résumé, la propolis cumule :

- une action anti-inflammatoire sur la muqueuse gastrique ; - une action cicatrisante sur les lésions de cette muqueuse. Cela confère à la propolis une double efficacité apaisante :
- contre les gastrites, si douloureuses ;
- contre les ulcères, plus douloureux encore. (Darigole, 2017)

5.4.4 Cancer:

Les études récentes s'intéressent au CAPE, un composant essentiel de la propolis doué de propriétés antioxydantes qui pourraient être intéressante dans le traitement des cancers.

(BAUDEL, 2017)

Jung et al. (2007) ont implanté des cellules Caki-I de carcinome rénal humain à des souris. Après des injections d'acide caféique ou de ses dérivés dont le CAPE, l'angiogenèse a régressé, entraînant une inhibition de croissance de la tumeur par hypoxie (Jung JE. et al., 2007)

(GHARBI, 2011)

Cependant, d'autres études ont été menées afin de montrer l'action du CAPE vis-à-vis d'une multitude d'autres cancers tels que le pancréas ou encore le cancer de la prostate. (Chih-Pin Chuu, 2008) (Alexandre, 2015)

La propolis stimule la production d'IL et de facteur de nécrose tumorale, par les macrophages péritonéaux des souris. Les composés bioactifs de la propolis (composés phénoliques et flavonoïdes) étaient considérés comme des composés anti complémentaires majeurs. Des essais in vitro ont montré que les préparations hydrosolubles de propolis inhibaient les voies alternatives et classiques du système du complément. (Al-Hariri, 2020)

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

Des résultats prometteurs récemment publiés indiquent la possibilité d'utiliser un dérivé de la propolis pour le traitement ou la prévention du développement du cancer par une activité cytotoxique naturelle. (Al-Hariri, 2020)

5.4.5 Véhicule pour l'administration des médicaments :

Aujourd'hui, pour améliorer l'effet immunomodulateur, la propolis est transformée en microémulsion, une préparation qui améliore l'activité thérapeutique et les cibles spécifiques et qui offre également un nouveau véhicule pour l'administration de médicaments en contrôlant et en permettant une libération prolongée pour les voies d'administration locale, entérale et parentérale de la propolis. (El Sayed H. El Ashrya, 2012)

5.4.6 Adjuvant de vaccin :

Plusieurs revues (Wang R, 2007), (Xu F, 2007) et un brevet (Song Y, 2010) ont souligné le rôle de la propolis comme adjuvant de vaccin. Les avantages des formules contenant des extraits éthanoliques de propolis ont été discutés. Il a été noté que la propolis donne à ces préparations une viscosité réduite, une bonne stabilité, une faible réactogénicité et une faible toxicité. En 2005, la possibilité d'utiliser la propolis comme adjuvant de vaccin chez l'homme a également été présentée. (El Sayed H. El Ashrya, 2012)

6 Toxicité de la propolis :

À notre connaissance, il n'a pas encore été décrit d'allergie alimentaire à la propolis. (G. Dutaua, 2009). Par contre, il existe des cas d'allergies de contact (dermatose, eczéma) avec un allergène bien identifié : le caféate de prényle, (Le 3-méthyl 2 buténylcaféate et phényléthylcaféate.. (Séverine Boisard, 2014)

Pasolini et al, rapportent un cas de chéilite³ allergique de contact chez une personne qui consommait du miel enrichi en propolis. (G. Dutaua, 2009)

Une enseignante de 31 ans avait des antécédents de psoriasis récidivant sur le tronc et les membres depuis 10 ans. En juillet 1986, elle a présenté une dermatite vésiculaire rouge sur et autour de chaque plaque de psoriasis. Elle utilisait deux produits topiques contenant de la

³ Inflammation aigüe ou chronique des lèvres

Chapitre 2 : composition chimique et propriétés thérapeutiques de la propolis

propolis depuis un mois. Les tests épicutanés avec la série standard de l'ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) et les médicaments topiques utilisés pour le psoriasis étaient négatifs ; et chaque crème contenant de la propolis a donné une réaction fortement positive. La dermatite a disparu après que la patiente ait cessé d'utiliser les crèmes à la propolis. (G. ANGELINI)

Certains composants de la propolis ont été identifiés comme possédant une cytotoxicité à forte dose. MM. Díaz-Carballo et al, ont identifié parmi elles le mucronatol et le némososone. (Florence, 2014.)

Il est bien connu que la propolis présente des effets anti-oxydants grâce à sa teneur en flavonoïdes. En revanche, ces flavonoïdes sont susceptibles d'avoir des effets pro-oxydants. Cette activité résulte de leur capacité d'auto-oxydation et de génération des initiateurs de l'oxydation, comme le peroxyde. (meriem, 2018/2019)

Il est connu que la conservation de la propolis se fait à l'abri de la lumière, Certains de ses composés sont relativement instables en contact avec la lumière (E.bruneau, 2016), pouvant ainsi donner naissance à des produits de dégradation probablement toxique. En réalité, aucune étude sur la phototoxicité de la propolis n'a été faite, mais ceci n'exclue pas la possibilité que les réactions allergiques que les patients ayant appliqué la propolis ont présenté, soient attribuées à une photosensibilité ; d'où l'intérêt d'éviter son application en cas d'exposition au soleil.

Chapitre III : conception des produits dermo- cosmétiques naturels

1 Définition des produits dermo cosmétiques naturels :

La définition de « produit cosmétique naturel » selon le Comité d'Experts sur les produits cosmétiques du Conseil de l'Europe en septembre 2000 est la suivante : tout produit qui se compose de substances naturelles (toute substance d'origine végétale, animale ou minérale, ainsi que le mélange de ces substances), et qui est produit (obtenu est traité) dans des conditions bien définies (méthodes physiques, microbiologiques et enzymatiques). Un produit fini ne peut être qualifié « naturels » que s'il ne contient aucun produit de synthèse (à l'exception des conservateurs, parfums et propulseurs). (AGRPBIO., 2014) (Lisa Kerbirio, 2018)

2 Conception des produits dermo cosmétiques naturels :

2.1 L'ABSORPTION CUTANEE :

La peau est un organe indispensable à la survie du corps humain, auquel elle assure notamment une protection vis-à-vis de l'environnement. (Betty LAVERDET, 2018)

La peau est composée de trois compartiments distincts, l'épiderme, le derme et l'hypoderme, qui assurent ses fonctions barrières et métaboliques et qui participent au maintien de l'homéostasie (Meziou, 2013)

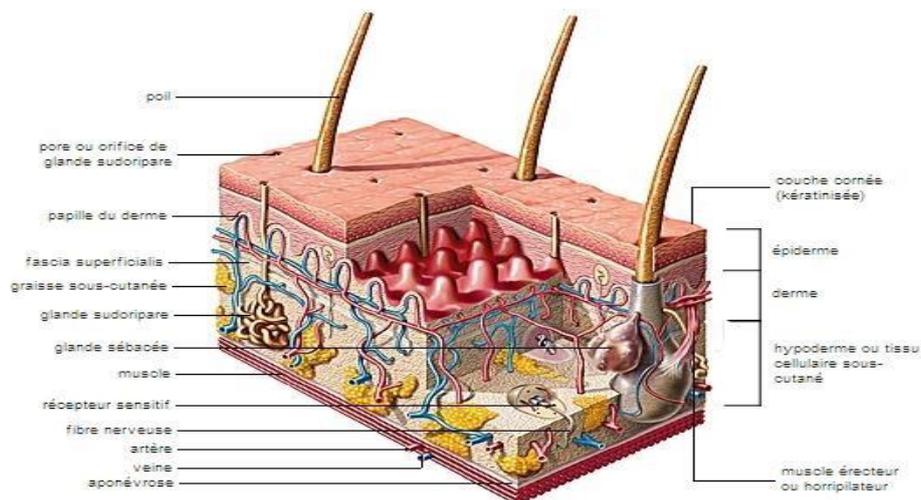


Figure 19 : Structure de la peau (Poulain)

L'absorption cutanée est un phénomène passif qui peut être définie comme le passage d'une molécule de la surface de la peau à son éventuel passage systémique. (RACZ ALEXIA, 2018)

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

Les substances cosmétiques, selon leur définition, ne devraient pas traverser la peau dans toute son épaisseur, cette action étant réservée aux produits thérapeutiques. (GEORGEL, 2008).

Mécanisme d'absorption cutanée :

-Passage transcellulaire : La molécule doit être assez hydrophile pour pouvoir diffuser dans les cornéocytes (constitués majoritairement de protéines hydrophiles) mais également assez lipophile pour pouvoir diffuser à travers le ciment intercornéocytaire.

-Passage intercellulaire : La voie majoritairement utilisée est la voie intercellulaire, elle utilise les espaces entre les cornéocytes. Sa composition est plus homogène, elle est organisée en couches alternant des couches hydrophiles et des couches lipophiles (RACZ ALEXIA, 2018)

Passage par les annexes cutanées :

-Passage Trans folliculaire : Etant donné que les follicules pilosébacés sont localisés dans des invaginations profondes de l'épiderme dans le derme, ils peuvent conduire les molécules jusqu'au derme réticulaire (MARTINI, 2003).

-Passage par le canal sudoripare des glandes eccrines : Celui-ci est possible mais rarement démontré (MARTINI, 2003). Le passage par la voie sudoripare semble bien minime, les substances y pénétrant devant diffuser contre le flux de sueur qui se dirige vers la surface cutanée (DUPRE, 1986) (GEORGEL, 2008)

Le tableau 3 résume l'ensemble des paramètres influençant l'absorption :

Tableau 3 : Principaux facteurs influençant l'absorption dans la peau humaine (KHALEQ AYOUB, 2013)

Élément	Paramètre
Peau	Race, âge, sexe / Site anatomique / Température / Hydratation et occlusion / Effet réservoir / Pathologie Métabolisme
Formulation	Solubilité – polarité / Diffusivité / Promoteurs d'absorption / Volatilité / Excipients / Vecteurs
Application	Surface de peau exposée / Dose par unité de surface / Durée de contact / Applications multiples

2.2 Matière première utilisée en cosmétologie naturelle :

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

La principale différence de composition entre les produits cosmétiques « classiques » et les produits cosmétiques « biologiques », est l'excipient. Un produit cosmétique conventionnel est majoritairement constitué de cette base, chargée de véhiculer (entre autres) les principes actifs responsables des effets souhaités pour la peau. Dans un produit bio, ce sont des ingrédients naturels comme les huiles végétales d'argan, de noisette, d'amande ou les beurres de karité qui vont jouer ce rôle. Or, ce sont de véritables mines de vitamines et d'acides gras essentiels qui agissent en synergie avec les actifs naturels ajoutés au produit.

(Flavie Lacharme, 2011)

La cosmétique biologique revendique donc une forte teneur en matières premières actives : de nombreux composants auront un rôle premier d'excipient mais apporteront également une activité bénéfique supplémentaire au cosmétique.

On distinguera trois types d'ingrédients classiques entrant dans la composition des produits cosmétiques biologiques :

- les matières premières issues du règne végétal ;
- les matières premières issues du règne animal ;
- les matières premières issues du règne minéral. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.1 Matière première issue du règne végétale :

le cocktail de principes actifs précieux présent dans les véritables huiles végétales naturelles est composé de vitamines, d'acides gras polyinsaturés et de substances végétales secondaires comme les flavonoïdes et les phytostérols (qui ont une action vitalisante et régénérante). Les huiles de production industrielle (huiles estérifiées) sont d'origine naturelle mais diffèrent fondamentalement des huiles végétales purement naturelles en ce sens qu'elles résultent de la chimie des acides gras : elles sont le produit d'une réaction entre des acides gras (acide stéarique, acide oléique, acide palmitique) et des polyols (glycérol). (STIENS

R, 2006,) (Flavie Lacharme, 2011)

On présentera quelques produits issus du règne végétal utilisés en cosmétologie naturelle (notamment dans la fabrication de nos produits cosmétiques à la propolis) :

2.2.1.1 Huile d'amande douce :

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

Nom latin : Prunus amygdalus, Prunus dulcis **INCI :** PRUNUS AMYGDALUS DULCIS OIL

C'est un classique des huiles de soin pour la peau. Avec son faible taux d'insaturation, elle ne rancit pas vite et c'est l'une des meilleures et des plus douces huiles de base pour les crèmes, les produits nettoyants et les huiles de bain. Son odeur neutre constitue un autre avantage. Assouplissante, adoucissante, calmante et nourrissante, elle convient parfaitement aux peaux les plus délicates comme celles des bébés. En revanche, elle est comédogène donc déconseillée aux peaux grasses et/ou sujettes aux boutons. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.1.2 Huile de noisette :

Nom latin : Corylusavellana **INCI :** CORYLUS AVELLANA SEED OIL

Très utilisée en cosmétique bio, l'huile de noisette convient particulièrement aux peaux grasses car elle régularise l'excès de sébum, favorise l'élimination des points noirs et resserre les pores. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.1.3 Huile d'olive :

Nom latin : Olea europae **INCI :** OLEA EUROPAEA FRUIT OIL

Très riche en acides gras et en vitamines (A, B, C et E), l'huile d'olive est adoucissante, calmante, cicatrisante, nourrissante, régulatrice. Les meilleures huiles d'olive ont un parfum discret. Utilisée pour tous types de peaux, notamment les peaux grasses. (SYLVIE HAMPIKIAN, 2009,)

2.2.1.4 Huile de sésame :

Nom latin : Sesamumindicum **INCI :** SESAMUM INDICUM SEED OIL

Riche en acides gras essentiels, elle est adoucissante, et restructurante. L'huile vierge a un goût neutre. Elle convient à toutes les peaux. (SYLVIE HAMPIKIAN, 2009,)

2.2.1.5 Huile de coco :

Nom latin : Cocos nucifera **INCI :** COCOS NUCIFERA OIL

Cette huile, issue du lait et de la pulpe de la noix de coco, est solide à température ambiante.

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

Riche en actifs non gras, elle est supérieure à l'huile de coprah, qui ne provient que de la pulpe de coco. Elle est nourrissante, protectrice et adoucissante. L'huile de coco est comédogène, elle convient plus à la conception des baumes à lèvres. (SYLVIE HAMPIKIAN, 2009,)

2.2.1.6 Beurre de karité :

Nom latin :Butyrospermum parkii

INCI : BUTYROSPERMUM PARKII BUTTER

Le beurre de karité est une substance hybride qui se situe entre la cire et l'huile. Il est doté de formidables vertus soignantes, grâce à son taux élevé d'insaponifiables : 15%, alors que les huiles dans leur grande majorité n'en contiennent que 1 à 2%. Ces insaponifiables sont très précieux : ils pénètrent bien dans la peau, qu'ils assouplissent, fixent l'eau et favorisent l'absorption des autres principes actifs. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.1.7 Beurre de cacao :

Nom latin :Theobroma cacao

INCI : THEOBROMA CACAO SEED BUTTER

Ce beurre, provenant des fèves du cacaoyer, est très protecteur pour la peau. Assouplissant et régénérant, il donne une consistance crémeuse aux produits cosmétiques et constitue la base de nombreuses crèmes pour les soins du corps et les massages. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.1.8 Huiles essentielles :

En cosmétique bio, les huiles essentielles servent à parfumer les produits ou à les conserver (fort pouvoir antiseptique) et sont également très appréciées pour leurs multiples propriétés actives. Il faut savoir que les huiles essentielles sont à manipuler avec précaution. En effet, certaines huiles essentielles sont capables de passer la barrière naturelle que constitue la peau, d'autres sont neurotoxiques, ou allergisantes, ou photosensibilisantes ou encore abortives. C'est pourquoi elles ne doivent jamais être utilisées pures (pour la plupart) mais plutôt à hauteur de quelques gouttes dans une huile végétale (quand il s'agit d'une application cutanée). (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.1.9 Hydrolats :

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

L'eau d'évaporation recondensée durant la distillation de l'huile essentielle en alambic constitue l'hydrolat. Cet hydrolat, plus communément appelé « eau florale », contient les mêmes composés volatils présents dans les huiles essentielles mais en quantité moindre (moins de 5%), en plus des composés hydrosolubles. Ces eaux florales constituent fréquemment la partie aqueuse des bases de produits bio mais peuvent également s'appliquer directement sur le visage comme tonique avant la crème. Elles sont très douces et sans alcool et l'on peut donc les utiliser comme eau de toilette, notamment pour les jeunes enfants. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.2 Matière première issue du règne animale :

La réglementation de la cosmétique biologique et conventionnelle bannit l'utilisation des matières premières animales ayant entraîné souffrance ou mort de l'animal. Seules les productions naturelles de l'animal sont autorisées : les produits de la ruche, le lait, les œufs. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.2.1 Produits de la ruche :

Les produits de la ruche sont bien connus pour leurs propriétés actives bienfaisantes. La consistance particulière de ces ingrédients, leurs nombreuses qualités antiseptiques, régénérantes ou nourrissantes, offrent une source de matière première renouvelable très intéressante pour la cosmétique bio. Ces substances, ont cependant un pouvoir allergisant et devront donc être utilisées avec précaution chez les personnes présentant un terrain allergique. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.2.2 Laits :

Parfaite émulsion naturelle, le lait hydrate, désincruste les pores et nettoie la peau en douceur. Les principes actifs du lait améliorent la circulation sanguine et la régénération cellulaire. Il constitue un bon agent dispersant pour les huiles essentielles car c'est une émulsion. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.2.3 Œufs :

Le blanc d'œuf, ou albumen, est constitué principalement d'eau et de protéines. Il contient également du lysozyme, une enzyme naturelle aux puissantes propriétés antibactériennes. Il

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

est particulièrement riche en émulsifiants naturels (molécules tensioactives) qui expliquent notamment son pouvoir nettoyant. Le blanc d'œuf tonifie la peau, la purifie en absorbant les impuretés et resserre les pores. Comme il se rétracte au séchage, il confère aux masques leur effet tenseur. Utile également en soin capillaire, il nettoie, nourrit, gaine et fait briller les cheveux. Le jaune est très nourrissant. Il contient environ 35% de lipides et 15% de protéines. Il est riche en acides gras essentiels, en vitamines (A, B, D, E) et en minéraux. De plus, comme le blanc d'œuf, il facilite la préparation des émulsions (en raison de la présence de tensioactifs naturels). Il a également un effet lustrant sur les cheveux. (Flavie Lacharme, 2011)

2.2.3 Matière première issue du règne minéral :

Pour répondre à l'engouement croissant pour les ingrédients naturels, les cosmétologues mettent aujourd'hui les minéraux au service de la beauté. Ces actifs naturels extraits de roches sont indispensables à la santé de la peau et possèdent de multiples vertus. Certains de ces actifs naturels font partie des rituels de beauté, employés par les femmes depuis la nuit des temps, il s'agit principalement de l'argile :

2.2.3.1 Argile :

INCI : KAOLIN (argile blanche), ILLITE (argile verte, rouge et jaune)

C'est une roche sédimentaire terreuse qui résulte de l'accumulation de débris d'origines minérale ou organique. Elle est riche notamment en silicium et magnésium, minéraux aux excellentes propriétés cosmétiques, auxquels s'ajoutent de précieux oligoéléments. Lorsqu'elle est imbibée d'eau, l'argile forme une pâte malléable et onctueuse qui adhère parfaitement à la peau. La cosmétique bio l'utilise comme épaississant et liant dans les shampoings et les dentifrices, mais elle fait merveille comme masque purifiant, simplement mélangée à l'eau. L'argile est naturellement calmante, cicatrisante, décongestionnante, reminéralisante et stimulante. (Flavie Lacharme, 2011)

2.3 FORMULATION des produits dermocosmétiques :

2.3.1 Emulsion (crème) :

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

Une émulsion est une dispersion homogène sur le plan macroscopique, d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide, où les deux sont non miscibles.

La tension interfaciale entre deux liquides tend à rendre la surface de séparation aussi petite que possible. En faisant une émulsion, on augmente la surface de séparation de façon considérable et ceci d'autant plus que les gouttelettes dispersées sont très fines. Pour que l'émulsion soit stable, il est nécessaire d'utiliser un agent émulsionnant. Son rôle dans la préparation est de stabiliser le système en évitant les phénomènes de dégradation. Il peut agir de trois façons :

- Soit en diminuant la tension interfaciale, c'est le cas des surfactifs dont les molécules viennent former un film à l'interface, une extrémité de chaque molécule se plaçant dans l'eau et l'autre dans l'huile ;
- Soit en augmentant la viscosité de la préparation : cas des gommes par exemple ;
- Soit aussi en agissant à la fois sur la tension interfaciale et sur la viscosité : c'est ce qui se produit lorsqu'on met un surfactif non ionique en gros excès dans une émulsion H/E. Une partie agit à l'interface et l'autre augmente la viscosité de la phase aqueuse dispersante.

(Brossard, 2009)

2.3.1.1 Composition d'une émulsion :

La cosmétique naturelle utilise des composants d'une grande richesse et la plupart des formules qui en découlent sont « épurées », contrairement à la cosmétique conventionnelle dans laquelle il n'est pas rare de retrouver une cinquantaine de produits dans la formule.

- **Phase aqueuse** : eau distillée, Hydrolats chargés de principes actifs provenant des plantes. (Flavie Lacharme, 2011)
- **Phase huileuse** : Huiles végétales de première pression à froid, Cires naturelles (abeille, carnauba), Triglycérides issus d'huiles végétales (coco, palme), Insaponifiables d'huiles végétales et oléorésines végétales, Esters et acides gras d'origine végétale. (Flavie Lacharme, 2011)
- **Emulsionnant/tensioactif** : les produits dermocosmétiques naturelle ne doivent pas contenir des émulsifiants synthétiques comme les PEG. Ils impliquent des émulsifiants

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

issus des matières premières végétales, transformés au moyen de réactions chimiques douces. (Flavie Lacharme, 2011) Une nouvelle classe d'émulsifiants connaît une popularité croissante : les esters d'acides gras de saccharose. Ce sont des émulsifiants naturels de qualité alimentaire qui se déclinent dans une très large gamme. Le seul facteur limitant serait l'acide gras particulier sur lequel ils sont basés. Un autre type d'émulsifiant naturel est basé sur la lécithine, qui est un phospholipide. Ceux-ci ne sont pas nouveaux et sont même suffisamment sûrs pour les aliments. Il existe également des qualités végétales d'émulsifiants stéroïdes comme le cholestérol et le lanostérol, qui sont des émulsifiants eaudans-huile très puissants (Nick Morante, 2009). On trouve aussi les glucolipides issus de l'huile de coco, de l'huile d'olive (ex : Olivem 1000), de glucose de maïs et de céréales,....

- **Actifs cosmétiques** : Actifs naturels : extraits huileux, hydroalcooliques, plantes, hydrolats, huiles essentielles, vitamines... (Flavie Lacharme, 2011)
- **Conservateur** : les cosmétiques naturels utilisent des Conservateurs doux autorisés par les labels : acide sorbique, acide déhydroacétique, acide citrique, benzoate de sodium, Extrait de propolis ou de pamplemousse, Autoconservation des produits par les huiles essentielles ou l'alcool. (Flavie Lacharme, 2011)
- **Parfum** : Huiles essentielles, Hydrolats. (Flavie Lacharme, 2011)

2.3.1.2 Formulation des émulsions :

La formulation d'émulsions se déroule généralement suivant quatre étapes (Canselier J.P., 2004). La première consiste à mettre les différents constituants à la même température et à additionner l'émulsifiant dans la phase externe le plus souvent. La seconde comporte la préémulsification de la phase dispersée au sein de la phase continue avec des tailles de gouttes assez grossières. La troisième est une étape d'homogénéisation permettant la réduction de la taille des gouttelettes. Enfin, la dernière étape est une étape de refroidissement où peuvent être ajoutés des additifs permettant de corriger la viscosité, la brillance, la couleur...

(BOUYER, 2011)

Une émulsion doit pouvoir répondre à un certain nombre de critères :

- La possibilité d'identification de la phase interne et externe (sens de l'émulsion).

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

- **La taille et la distribution des gouttelettes** : Généralement supérieur à un micron.
- **La concentration de la phase dispersée** : Souvent élevée, avec une viscosité et une conductivité totalement différente de celles de l'émulsion
- **La Rhéologie** : Une combinaison assez compliquée, visqueuse si écoulée, élastique en cas de mouvement mineur et viscoélastique lors d'un mouvement majeur.
- **Les propriétés électriques** : Utile pour définir le sens de l'émulsion (Wehrlé, 2007), (Souaad, 2003) (Fernando Leal-Calderon, 2007). (RAHMOUNI ISSAM, 2016)

2.3.2 Onguent :

Un onguent est un mélange huileux rendu plus solide par l'ajout d'un épaississant. Leur composition comporte des huiles, des beurres ou des macérations huileuses. La cire d'abeille est prisee comme épaississant, mais il y a d'autres composants naturels qui peuvent être utilisés. Par définition, les onguents, contrairement aux crèmes, n'ont pas de composant aqueux, donc nous n'avons pas besoin d'émulsifiant. Ils respirent et pénètrent généralement moins, mais protègent mieux. On les utilise sur la peau irritée, brûlée, les plaies ouvertes, les piqûres et sur les muqueuses sensibles. (PEPIN)

□ Formulation d'un onguent :

L'onguent est constitué d'une seule phase, sa conception est donc plus facile que celle de la crème : après avoir pesé les ingrédients ; le mélange de macérations avec de la cire d'abeille sont versés dans un récipient pour un bain-marie. Une fois la cire d'abeille fondue ; le mélange est retiré du feu. Attendre que le mélange refroidisse un peu pour ajouter les additifs et les éléments actifs volatils. Homogénéiser jusqu'au début de solidification sur les parois puis Verser le mélange encore chaud dans un/des pot(s) aseptisé(s). Enfin, la préparation est Identifiée (ingrédients, date de préparation et de péremption). On peut généralement attribuer une durée de vie minimale de 3 mois à des onguents maison, mais cette durée peut varier. (PEPIN)

2.3.3 Baume à lèvres :

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

Un baume, par définition en pharmacologie, est une substance odorante utilisée comme analgésique ou cicatrisant. Les baumes à formuler sont à la fois cosmétiques et cicatrisants. Le baume à lèvres est un produit cosmétique à appliquer sur les lèvres en cas d'assèchement, ou en simple prévention pour les protéger des agressions extérieures par application quotidienne. Il existe différentes sortes de baume à lèvres, aux multiples odeurs, parfums, textures, couleurs, ou ingrédients (Manfred et Nicol MOLL, 1998)

Un baume est composé :

- D'épaississants qui lui donnent sa consistance. La cire d'abeille sert de facteur de consistance des phases grasses. Auxquelles, elle apporte un caractère occlusif qui réduit la perte en eau de la peau.
- De substances actives qui confèrent aux produit les propriétés de guérir et de bien-être.
- D'émollients qui détendent, relâchent, amollissent et adoucissent la peau. Ils aident à lubrifier la peau et de protéger la fonction barrière de la peau. Ils se trouvent au-dessus de la surface de la peau et de piéger l'humidité. Exemple : beurre de coco, huile de tournesol

(Blaquiere C., 2006)

- De composé hydratant qui augmente la teneur en eau de la peau. Il existe en fait plusieurs catégories d'ingrédients qui permettent de maintenir l'hydratation : des agents humectants qui retiennent l'eau grâce à leur pouvoir hygroscopique, les agents occlusifs qui forment un film imperméable à la surface de la peau (Blaquiere C., 2006)
- D'antioxydants pour ralentir la progression de dégénération musculaire relative à l'âge et empêcher les aliments gras de rancir. (Nantenaina, 2019)

La formulation du baume à lèvre est simple et ressemble à celle de l'onguent, la différence entre les deux réside dans l'aspect, le baume à lèvre est plus dur que l'onguent qui a la consistance d'une pâte molle.

3 REGLEMENTATION DES PRODUITS DERMOCOSMETIQUES :

3.1 EN EUROPE :

LA DIRECTIVE EUROPÉENNE SUR LES COSMÉTIQUES

Les produits cosmétiques sont réglementés par :

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

- Le règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques depuis le 11 juillet 2013, dénommé « règlement cosmétique ». Les annexes de ce règlement sont régulièrement mises à jour par des règlements de la Commission européenne. Pour le présent document, l'ensemble constitué du règlement (CE) n°1223/2009 et des règlements modifiant ses annexes est dénommé « règlement cosmétique ».
- Le code de la santé publique (CSP), notamment les articles L.5131-1 à L.5131-8 et L.54311 à L.5431-9 issus de la loi n° 2014-201 du 24 février 2014 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine de la santé ainsi que les articles R.5131-1 à R.5131-15 issus du décret n°2015-1417 du 4 novembre 2015 relatif aux produits cosmétiques et aux produits de tatouage et les articles R.5431-1 à R.5431-3.

(ANSM, 2020)

En effet, afin de garantir leur sécurité d'emploi et de protéger la santé des consommateurs, la réglementation contient des annexes (ANSM, 2020) :

Annexe I : Rapport sur la sécurité du produit cosmétique.

Annexe II : Liste des substances interdites à l'utilisation cosmétique.

Annexe III : Liste des substances soumises à restriction.

Annexe IV : Liste des substances autorisées en tant que colorants.

Annexe V : Liste des conservateurs antimicrobiens autorisés.

Annexe VI : Liste des filtres ultraviolets autorisés.

Annexe VII : 1- logo livre ouvert, 2 - logo PAO, 3- logo date de durabilité minimale.

Annexe VIII : Liste des méthodes alternatives à l'expérimentation animale validées.

Les exigences préalables à la mise sur le marché d'un produit cosmétique sont (ANSM, 2020) :

La composition des produits cosmétiques : Les choix des ingrédients doivent être conformes aux annexes II, III, IV, V et VI du règlement cosmétique (article 14 du règlement cosmétique).

-La fabrication : Est réalisée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) conformément à l'article 8 du règlement cosmétique.

-La constitution du dossier d'information sur le produit cosmétique (DIP) :

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

Conformément aux articles 10 et 11 du règlement cosmétique, Le DIP est formalisé et structuré autour du rapport d'évaluation de la sécurité. Il est établi conformément à l'annexe I du règlement cosmétique.

-Les règles d'étiquetage sur le récipient et l'emballage : Figurent à l'article 19 du règlement cosmétique.

-La déclaration d'établissement auprès de l'ANSM.

-La notification à la Commission européenne. (BACHA.O et BELBALI.B, 2020)

3.2 EN ALGERIE :

Les produits cosmétiques sont réglementés par :

- Décret exécutif n° 10-114 du 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 modifiant et complétant le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation, sur le marché national, des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (JO n° 26/2010). (Ministère algérien de commerce, 2020)
- Décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation sur le marché national des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle (JO n°4/1997) (Ministère algérien de commerce, 2020).Voire l'ANNEXE II. (BACHA.O et BELBALI.B, 2020)

L'autorisation préalable :

Une autorisation préalable est un document (décision) délivré par le ministère du commerce après avis de la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage pour tout opérateur désireux de fabriquer, de conditionner ou d'importer les produits cosmétiques et les produits d'hygiène corporelle. Cette autorisation est délivrée sur la base d'un dossier adressé aux services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente. (Ministère algérien de commerce, 2020) *Annexes liées aux produits cosmétiques :*

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

Annexe I : Liste indicative par catégorie de produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Annexe II : Liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Annexe III :

- Partie 1 : Liste des substances que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues.
- Partie 2 : Liste des substances provisoirement admises.

Annexe IV : Liste des colorants que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Annexe V : Liste des agents conservateurs que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Annexe VI : Liste des filtres ultraviolets que peuvent contenir les produits cosmétiques.

(Ministère algérien de commerce, 2020) (BACHA.O et BELBALI.B, 2020) .

3.3 REGLEMENTATION DES PRODUITS DERMOCOSMETIQUES NATURELS OU

BIO :

La législation par rapport aux produits cosmétiques naturels ou bio est absente dans plusieurs pays du monde dont l'Algérie, ils entrent dans le cadre des produits cosmétiques conventionnel. Il n'y a donc aucune garantie pour le consommateur que ce produit est réellement naturel ou bio.

En l'absence de réglementation officielle en France, pour être revendiqué naturel ou biologique, seuls des labels certifiés apportent des garanties précises sur les produits cosmétiques bio. Ils doivent répondre aux règles très strictes d'un organisme certificateur. L'ARPP (Autorités de Régulation Professionnelle de la Publicité) définit qu'un produit cosmétique ne peut être qualifié de « biologique » que s'il remplit au moins une des conditions suivantes :

- Le produit contient 100% d'ingrédients d'origine biologique
- Il a été certifié par un organisme certificateur
- Il peut être justifié qu'il a été élaboré selon un cahier des charges publié, ayant un niveau d'exigence, en termes de composition et de teneur en ingrédients certifiés issus de l'agriculture biologique, équivalent aux niveaux d'exigence requis par les organismes

Chapitre 3 : conception des produits dermocosmétiques naturels

certificateurs. (Autorité de réglementation professionnelle de publicité, 2018)

Etre certifié est une démarche volontaire de la part des laboratoires cosmétiques. Cette procédure garantit que les produits sont conformes aux exigences réunies dans le référentiel concerné. En effet, depuis le 1er janvier 2017, un cosmétique labellisé bio doit être certifié non plus selon les référentiels ECOCERT ou Qualité France mais selon le référentiel Européen Cosmos Organic. (Lisa Kerbirio, 2018)

Ce sont des organismes agréés par les pouvoirs publics. Leur mission est de vérifier que le soin cosmétique répond à la charte concernée pour obtenir le label. Il est nécessaire d'être certifié pour pouvoir apposer le label correspondant à l'organisme de la charte suivie. Il peut donc être apposé seul si le laboratoire ne fait partie d'aucun groupement ou en association avec le label du groupement auquel fait partie le laboratoire. Dans cette deuxième configuration, cela donne plus de crédibilité au produit. (Cosmébio, 2018) (Lisa Kerbirio, 2018)

Partie II : Partie pratique

Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude pratique est d'explorer l'activité thérapeutique de la propolis sur la peau, et ceci en formulant des produits dermocosmétiques naturels à base de propolis (crème, onguent, baume à lèvres) sans utiliser des produits synthétiques susceptibles d'être toxiques pour l'être humain, à savoir les conservateurs appartenant à la famille des parabènes et les produits issus de la synthèse pétrolière, dans le but de mettre en évidence l'efficacité de la propolis (citée dans la littérature) dans le traitement des maladies dermatologiques.

1 Matériels et méthodes :

1.1 Matériel :

1.1.1 Réactifs :

Propolis : La propolis choisie pour notre étude a été récoltée à Djouab, Médea le mois de Novembre 2020, une résine brune à rouge très aromatique, d'odeur agréable (miellée).



Consistance : Molle à température ambiante (20°C) et solide à basse température (4 à 6°C).

Odeur : très agréable, douce et miellée.

Saveur : acre mais agréable se terminant par une amertume.

Figure 20 : propolis brute récoltée à Médéa et sa caractérisation organoleptique et physicochimique

Ethanol 96° (sigma-Aldrich) Papier filtre,
bande à gaze

papier PH (Universal test paper)
Glycérine végétale

Benzoates de sodium.

Miel, cire d'abeille.

Huiles végétales : d'amande douce,

de sésame, d'olive, de coco

Beurre de karité, beurre de cacao.

Emulsifiants : Olivem 1000, extrait de
lierre.

Huiles essentielles.

Eau distillée

E

1.1.2 Verrerie:

Béchers, Erlenmeyer, cristallissoire, entonnoirs, burettes (10 et 100) (Riviero), verre à montre, tubes à essai.

1.1.3 Appareils :

balance de précision (RAD WAG), PH mètre (Hanna instruments), bain de sable, bain marie, centrifugeuse (rotofix 32A), microscope optique, réfrigérateur, plaque chauffante (Stuart), agitateur magnétique (Stuart), agitateur rotatif pour tubes, batteur électrique.

1.1.4 Autres : Spatule, lame et lamelle, micropipette automatique, thermomètre.

1.2 Méthodes :

L'extraction de la propolis et la conception des produits dermocosmétiques ont eu lieu au niveau du laboratoire de toxicologie de la faculté de médecine de Blida.

1.2.1 Extraction de la propolis :

En se basant sur l'étude bibliographique faite précédemment sur les procédés d'extraction de la propolis, on a choisi les protocoles suivants :

1.2.1.1 Extraction à l'alcool :

Une extraction au 1/5 à l'alcool 96° répétée 3 fois a été faite selon la procédure suivante :

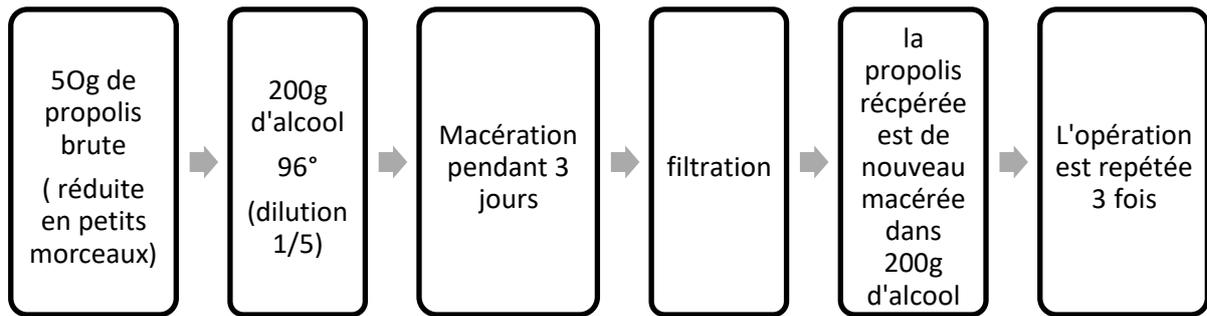


Figure 21 : étapes d'extraction alcoolique de la propolis

L'extraction a duré 10 jours, les trois extraits ont été mélangés par la suite puis concentrés par une évaporation du solvant sur un bain de sable:

▪ Première extraction :

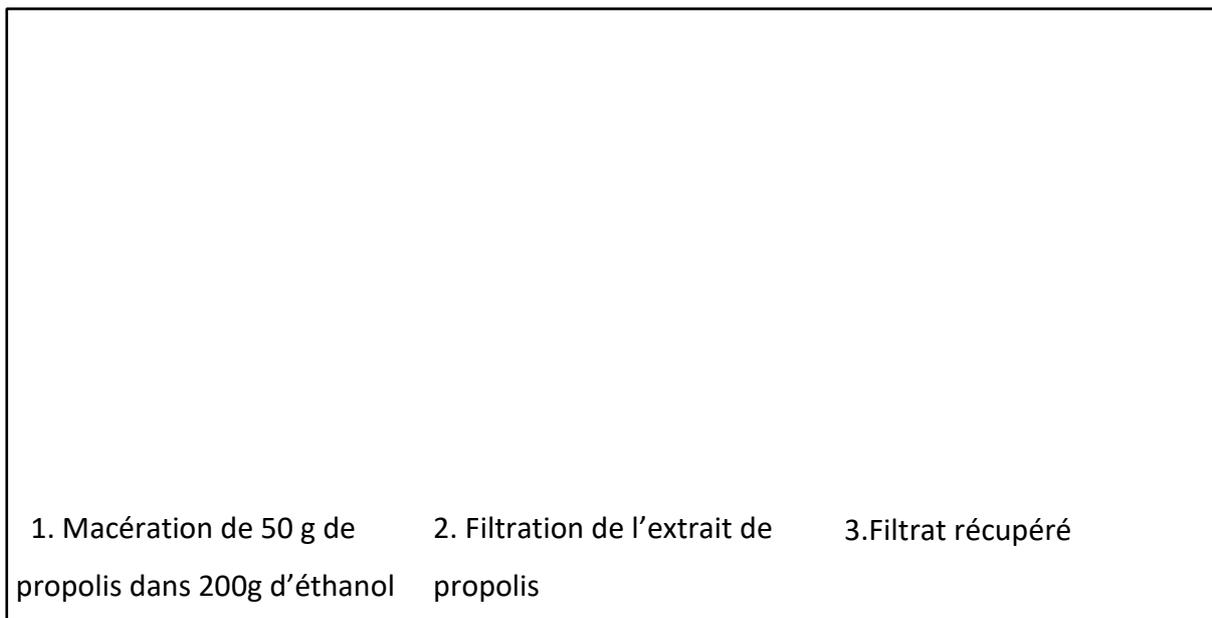


Figure 22 : les étapes de la première extraction alcoolique de la propolis

▪ Deuxième extraction :

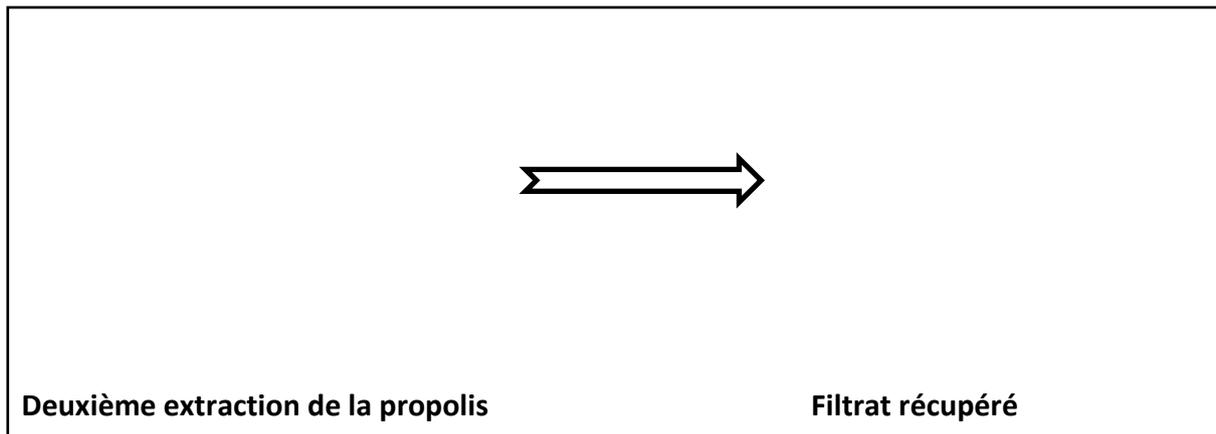


Figure 23 : la deuxième extraction alcoolique de la propolis ■

Troisième extraction :

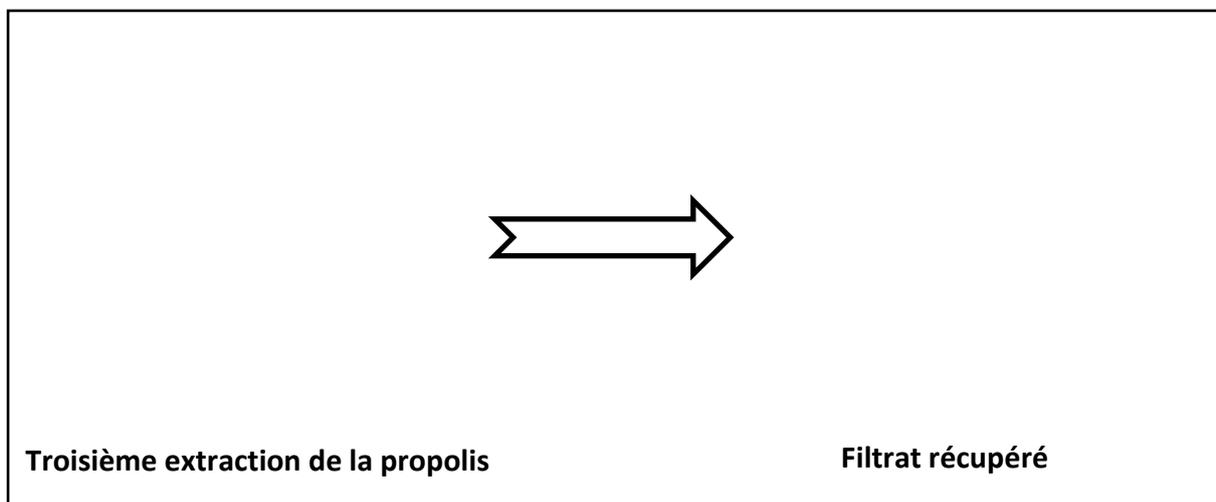


Figure 24 : la troisième extraction alcoolique de la propolis ■

Les trois extraits obtenus :

Figure25:la différence de rendement entre les trois extractions

▪ **Concentration de l'extrait alcoolique :**

L'extrait alcoolique obtenu a été concentré en vaporisant le maximum d'alcool, pour cela on a utilisé la technique d'évaporation sur un bain de sable en surveillant la température de l'extrait pour ne pas dépasser 80°C dans le but de conserver les composants de la propolis.

Cette méthode pose le problème de la difficulté de surveillance de la température, c'est une ancienne méthode qui a été remplacée par l'évaporation par le Rotavapor (Rotary evaporator), un équipement qui permet une concentration plus efficace à faible température en élevant la pression. On n'a malheureusement pas pu utiliser cet appareil vu sa non disponibilité au niveau des laboratoires du département de Pharmacie.

Figure 26 : concentration de l'extrait alcoolique de la propolis sur un bain de sableL'évaporation de l'éthanol a été faite à température 70 à 80°C pendant environ 5 heures.

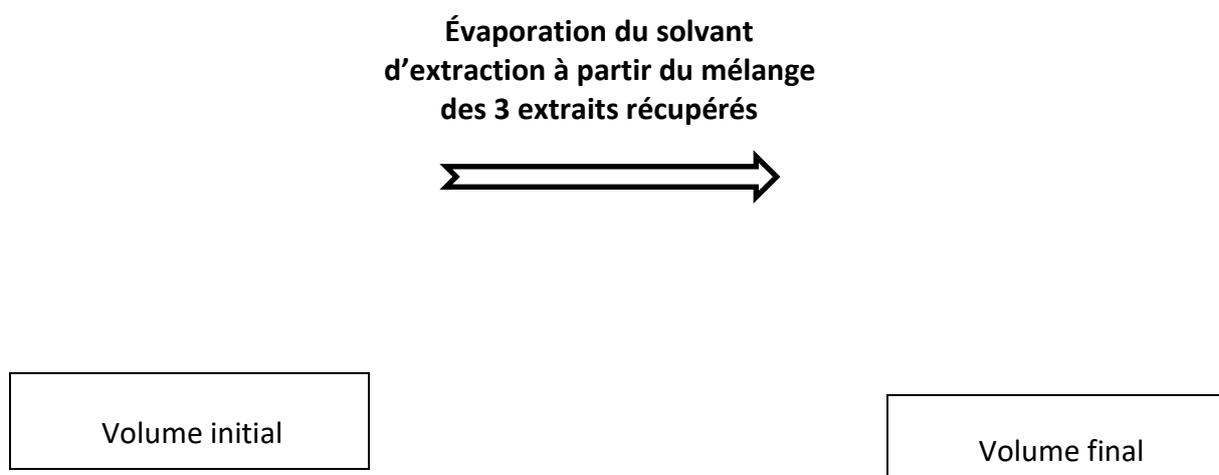


Figure 27 : Résultat de la concentration de l'extrait de la propolis

1.2.1.2 Extraction à l'huile :

L'extraction a été faite à l'huile de sésame selon la procédure suivante :

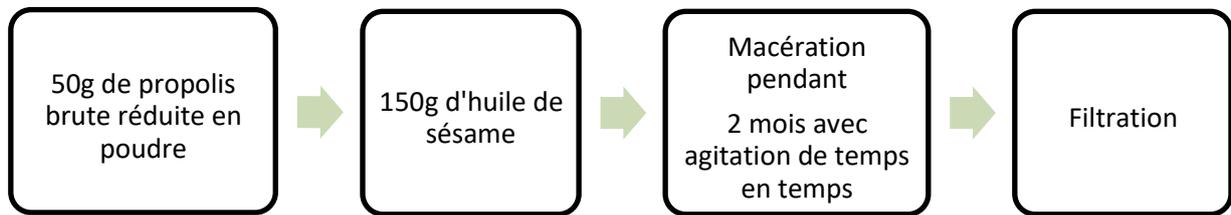


Figure 28 : étapes d'extraction à l'huile de la propolis

Le macérât obtenu au final est une huile d'aspect gélatineux, avec une coloration brunâtre, son aspect peut être confondu avec celui du miel.

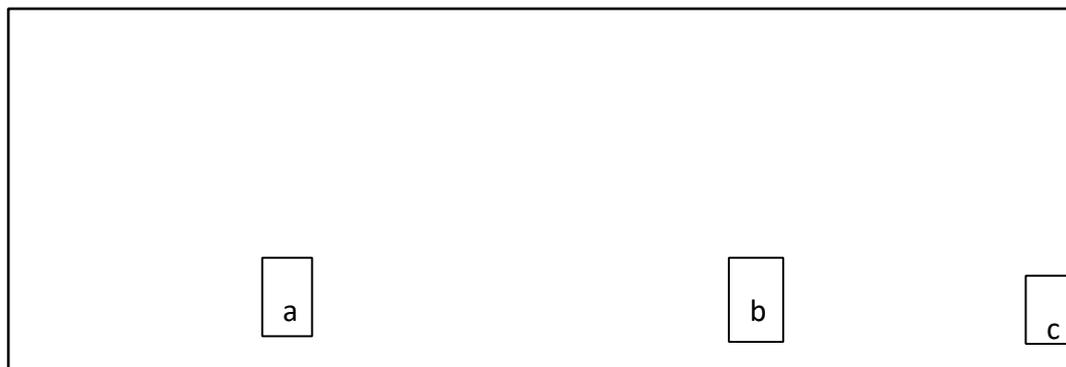


Figure 29: (a) : macération de la propolis en poudre dans l'huile, (b) et (c) : Extrait récupéré après filtration

1.2.2 Formulation des produits cosmétiques à base de propolis :

1.2.2.1 Crème à la propolis :

Le principe de formulation d'une crème est de choisir le bon émulsionnant avec les bonnes proportions de phase aqueuse et huileuse afin d'avoir la texture qui convient à la peau traitée. Pour aboutir à une émulsion stable de texture optimale on a dû passer par plusieurs essais, à chaque fois on améliore un paramètre (stabilité, consistance, odeur) jusqu'à l'optimisation totale de la formule.

1.2.2.1.1 Mode opératoire :

Après fixation des proportions de chaque composant pour une quantité de 100g de produit fini, on commence par la pesée de chaque ingrédient.

On prépare ensuite les deux phases aqueuse et huileuse dans des récipients en verre puis on les installe dans le bain marie.

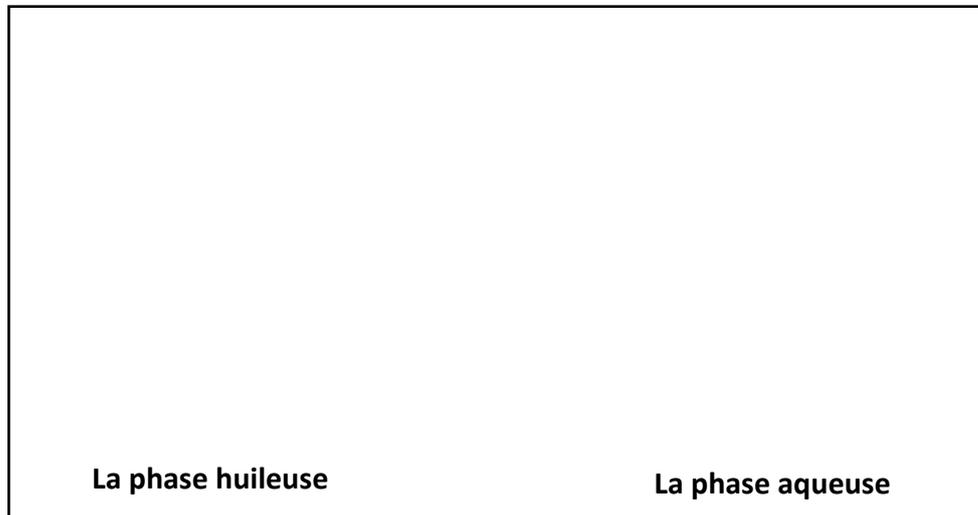


Figure 30 : Préparation des deux phases aqueuses et huileuse

- 3- On laisse chauffer jusqu'à ce que les deux phases atteignent une température de 70°C.
- 4- Les deux phases sont retirées du bain marie, on incorpore la phase aqueuse à la phase huileuse et on mélange énergiquement à l'aide d'un batteur électrique.

Figure 31 : Mélange de la phase aqueuse et huileuse à l'aide d'un batteur électrique avec début de formation de la crème

- 5- Une fois la crème formée, on rajoute les additifs, on laisse refroidir puis on remplit les flacons préalablement préparés à l'aide d'une spatule.

6- **Etiquetage** : Après refroidissement total, on étiquette le flacon. L'étiquette doit porter les informations suivantes : nom de la préparation, lieu de préparation, date de fabrication, composition, conditions de conservation.



Figure 32 : étiquetage de la crème préparée.

Cette même méthode a été adoptée pour la préparation de la crème dans les 4 essais effectués.

1.2.2.1.2 Essais de formulation :

Le tableau 4 résume les différents essais de formulation effectués afin d'aboutir à une formule optimale de la crème :

Tableau 4 : les différents essais de la formulation de la crème

Essai	Composition	Résultat	Anomalie	Problème détecté
N°1	<p>Phase aqueuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Eau distillée *Miel *Extrait alcoolique de la propolis <p>Emulsifiant :</p> <p>Extrait d'Ivy Leaf (lierre)</p> <p>Phase huileuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Huile d'olive *Huile de sésame *Cire d'abeille <p>Additifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Vitamine E *Huile essentielle de camomille 	Crème d'aspect huileux, non homogène	Emulsion non stable, une séparation de phases a été observée après une semaine de la préparation.	Bien qu'il soit un produit 100% naturel doué de propriétés émulsionnantes, l'extrait de lierre n'était pas suffisant à lui seul pour aboutir à une émulsion stable.
N°2	<p>Phase aqueuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Eau distillée *Miel *Extrait alcoolique de la propolis *Glycérine végétale <p>Emulsifiant :</p> <p>Olivem 1000</p> <p>Phase huileuse :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Huile d'olive *Huile d'amande douce *Cire d'abeille <p>Additifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> *Vitamine E *Huile essentielle de Lavande 	Crème d'aspect légèrement mousseux, bien homogène et absorbée par la peau, le test de stabilité à la centrifugation était négatif (pas de déphasage), avec un PH de 5,7 (convenable pour la peau)	Contamination de l'émulsion conservée à température ambiante par des moisissures après 10 jours de sa préparation.	<p>*La quantité d'extrait de propolis ajoutée n'était pas suffisamment élevée pour remplacer le conservateur antimicrobien.</p> <p>*Le miel pourrait être de qualité médiocre, favorisant ainsi la formation de moisissures.</p>

<p>N°3</p>	<p>Phase aqueuse : *Eau distillée *Extrait alcoolique de propolis *Glycérine végétale *Miel</p> <p>Emulsifiant : Olivem 1000</p> <p>Phase huileuse : * Macérât huileux de propolis. *Huile d'amande douce *Cire d'abeille</p> <p>Additifs : *Vitamine E *Benzoates de sodium</p>	<p>La crème obtenue est de texture mousseuse, avec un aspect peu homogène.</p>	<p>La texture de la crème est sèche et mousseuse, la crème n'était pas stable à la centrifugation, un déphasage a été observé après quelques jours de la conception.</p>	<p>ixation ortions phases et Défaut de des d'émulsifiant et de aqueuse huileuse.</p>
<p>N°4</p>	<p>Phase aqueuse : *Eau distillée *Extrait alcoolique de propolis *Glycérine végétale *Miel</p> <p>Emulsifiant : Olivem 1000</p> <p>Phase huileuse : *Macérât huileux de la propolis. *Huile d'amande douce *Cire d'abeille</p> <p>Additifs : *Vitamine E *Benzoates de sodium</p>	<p>Une crème de texture optimale, sans grumeaux, stables à la centrifugation.</p>	<p>Pas d'anomalies ! Texture parfaite, stable, pas de contaminations fongiques à la longue.</p>	<p>Aucun problème détecté, formule optimale validée pour les essais sur les volontaires.</p>

Figure 33 : produit fini après conditionnement

1.2.2.1.3 Contrôle de la crème :

▪ Détermination du sens de l'émulsion :

La méthode choisie pour la détermination du sens de l'émulsion est la méthode par dilution. On a dilué la crème préparée dans un volume d'huile végétale puis dans un volume d'eau.

Figure 34 : test de dilution avant agitation

Après agitation, La crème a donné une solution bien homogène avec l'eau, alors qu'elle est restée en suspension avec l'huile. Il s'agit donc d'une émulsion eau dans l'huile.

Figure 35 : test de dilution après agitation

- **Contrôle de l'homogénéité** : Le contrôle de l'homogénéité se fait au microscope optique, La crème préparée est colorée par le bleu de méthylène. On étale une petite quantité entre lame et lamelle et on observe au microscope optique à l'objectif 40 : une lame avec coloration et une lame sans coloration. L'homogénéité est estimée à l'œil nu vu la non disponibilité d'un cytomètre ou d'une échelle micrométrique.

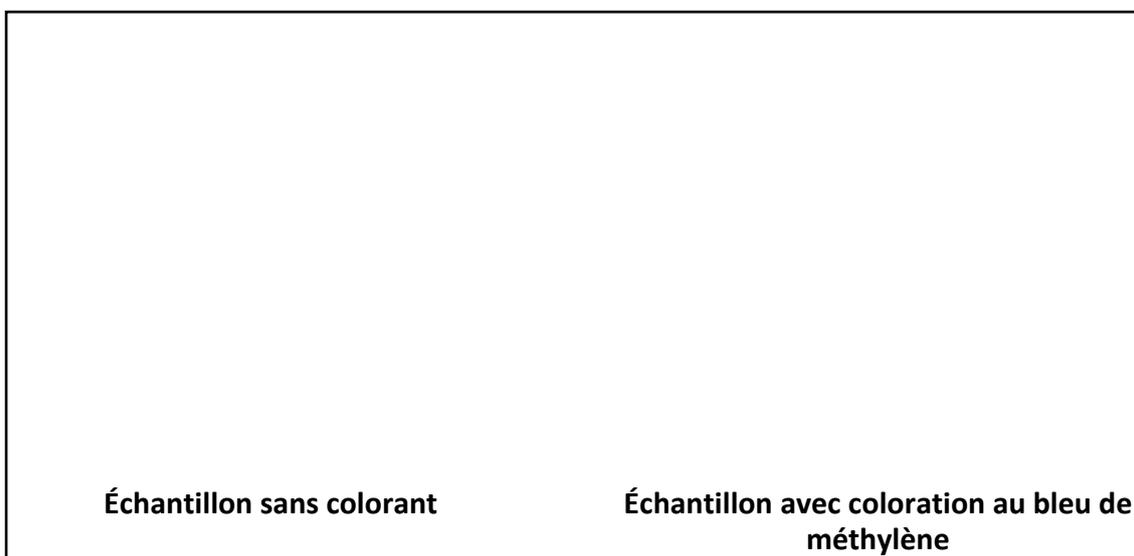


Figure 36 : observation de deux échantillons de la crème au microscope optique entre lame et lamelle à l'objectif x40 (avec et sans coloration)

Les gouttelettes d'huile ont des diamètres rapprochés avec une distribution homogène, sans apparition d'un phénomène de floculation. La texture de la crème pourrait être considérée comme optimale.

- **Détermination du PH :**

Le PH de la préparation a été mesuré à l'aide d'un PH mètre. Son PH est de **5,48. Normes** : 4,2-5,8 (Esseng, 2007), (BENE K, octobre 2017)

Figure 37 : Mesure du PH de la crème à base de propolis

▪ **Stabilité :**

- **A la centrifugation :** une quantité de la crème a été introduite dans un tube à essai en verre puis soumise à une centrifugation de 30 000 tours pendant 2 min.

Figure 38 : test de stabilité à la centrifugation de la crème préparée

- **Vieillessement accéléré :** deux flacons de la crème ont été soumis à des conditions défavorables de conservation (température supérieure à 40°C, humidité élevée) et ceci pendant une durée d'un mois. La crème a bien gardé sa texture homogène, aucune prolifération fongique n'a été observée.
- **Stabilité en temps réel :** La crème a gardé sa stabilité (PH optimal, homogénéité optimale) depuis la date de sa préparation (18-04-2021) jusqu'au mois de juillet.

▪ **Limites des essais sur la crème :**

L'étude rhéologique, microbiologique et toxicologique de la crème n'ont pas pu être fait par défaut de moyens techniques. Néanmoins, la conception a été faite en respectant les règles de bonne pratique de préparation, tout le matériel utilisé a été préalablement stérilisé, ainsi que la paillasse et les flacons de conditionnement.

1.2.2.1.4 **Population d'étude :**

La crème à la propolis a été testée sur 20 volontaires dont 10 ne présentent aucun problème dermatologique (des témoins) et 10 sont atteints de problèmes dermatologiques pour lesquels la propolis a fait preuve d'une efficacité selon la littérature. On a demandé aux volontaires d'appliquer la crème une fois par jour le soir en parallèle avec leur traitement s'il

existe- (on a demandé aux patients d'appliquer notre produit à distance de leur traitement pour éviter des éventuelles interactions). On a également demandé à chaque volontaire de faire un test de tolérance aux produits cosmétiques : il consiste à appliquer le produit en petite quantité au niveau du pli du coude (s'il n'est pas atteint de pathologie dermique), puis plier le coude sans le serrer pendant 15 minutes. Par la suite le coude est déplié et on observe la zone : si aucune rougeur, picotement ou démangeaison n'apparaissent, le volontaire ne présente pas une allergie envers le produit. Le test peut être répété une fois par jour pendant 5 jours pour confirmer l'absence d'effet allergisant surtout pour les sujets présentant une peau sensible ou une dermatite atopique (D'après le site Web officiel de l'association française de l'eczéma). Des questionnaires ont été livrés aux volontaires pour qu'ils puissent eux ou leurs dermatologues évaluer l'efficacité de notre produit. (Voir annexe III)

1.2.2.2 Onguent à base de propolis :

L'onguent est une préparation lipidique, c'est-à-dire que la totalité de ses composants sont lipophiles : beurres, huiles, cires,..., son aspect est semi solide, il se liquéfie au contact de la peau. Il permet de couvrir la peau par un film protecteur afin de la garder bien hydratée et augmenter sa durée de contact avec les actifs cosmétiques. (Voir chapitre III)

1.2.2.2.1 Mode opératoire :

La formulation d'un onguent est simple, il suffit de faire fondre tous les composants lipidiques au bain marie, une fois fondu on le retire, on le laisse refroidir un peu puis on lui ajoute la vitamine E et la propolis en poudre et on triture dans un mortier jusqu'à épaississement. On verse l'onguent dans les flacons préalablement préparés.

1.2.2.2.2 Essais de formulation :

Tableau 5 : les différents essais de la formulation de l'onguent

Essai	Composition	Résultat	Anomalie	Problème
N°1	<ul style="list-style-type: none"> *Macérât huileux de propolis *Huile de coco. *Cire d'abeille *Vitamine E *Beurre de karité *Huile de essentielle romarin 		Consistance trop liquide, non homogène et non adaptée à l'application cutanée	Défaut de fixation des proportions
N°2	<ul style="list-style-type: none"> *Macérât huileux de propolis *Huile de coco *Beurre de Karité *Cire d'abeille *Propolis en poudre *Vitamine E *Huile de essentielle romarin. 		Aspect non homogène, avec sédimentation de la poudre au fond du pot.	Technique de préparation non métrisée
N°3	<ul style="list-style-type: none"> *Macérât huileux de propolis *Beurre de karité *propolis en poudre *Huile de noisette *Cire d'abeille *Vitamine E *Huile de essentielle romarin. 		<p>Consistance optimale bien adaptée à la peau.</p> <p>Le PH de la préparation est bien adapté à la peau (entre 5 et 6).</p>	Aucun

1.2.2.2.3 Population d'étude :

Notre onguent a été testé par 8 volontaires sains du point de vue dermatologique ou atteints de dermatoses. Un questionnaire leur a été délivré pour pouvoir évaluer l'efficacité et la sécurité de notre produit. (Voir annexe III).

1.2.2.3 Baume à lèvres :

Le baume à lèvres est une préparation qui existe depuis l'antiquité, les pharaons l'utilisaient comme produit de beauté indispensable.

1.2.2.3.1 Mode opératoire :

Pour formuler un baume à lèvres, il suffit de faire fondre huiles/beurres et la cire (après fixation des proportions) au bain marie puis rajouter les additifs et remuer sans cesse, une fois que le mélange devient visqueux on le verse dans le tube ou le pot et on le laisse refroidir.

Figure 39 : étapes de formulation d'un baume à lèvres : (a) mélange des ingrédients à fondre (b) chauffage au bain marie (c) ajout des additifs et remplissage.

1.2.2.3.2 Formulation du baume :

On a effectué 3 essais pour arriver à l'aspect agréable recherché du baume à lèvres :

Tableau 6 : les différents essais de la formulation du baume

Essai	Composition	Résultat	Anomalie	Problème détecté
N°1	*Huile d'amande douce *Huile de coco. *Cire d'abeille *Propolis en poudre *Vitamine E *Huile essentielle de camomille.		La poudre de propolis n'était pas homogène, elle s'est sédimentée au fond de la boîte après refroidissement.	La poudre n'a pas été bien homogénéisée avec le reste des ingrédients avant de verser le tout dans les boîtes.
N°2	*Macérât huileux de propolis *Huile de coco *Beurre de Karité *Cire d'abeille *Propolis en poudre *Vitamine E *Huile essentielle de camomille.		La texture du baume était trop dure, non adaptée à l'hydratation des lèvres.	*Utilisation de l'huile de coco qui est semi solide à température ambiante avec le beurre de karité à la fois. *La quantité de cire d'abeille utilisée était élevée.
N°3	*Macérât huileux de propolis *Beurre de karité *Beurre de cacao *Huile de noisette *Cire d'abeille *Vitamine E *Huile essentielle de camomille.		Texture parfaite, bien adaptée à l'application sur les lèvres. Le PH du baume était convenable a celui de la peau (PH entre (5 et 6).	Aucun

1.2.2.3.3 Population d'étude :

Le baume à lèvres à la propolis a été testé sur une population de 10 volontaires souffrant de gerçures des lèvres afin d'explorer le potentiel de la propolis dans la cicatrisation et la réparation des lèvres abimés. On a demandé aux volontaires d'appliquer le baume une fois par jour le soir jusqu'au rétablissement ; un questionnaire leur a été délivré pour l'évaluation du produit. (Voir annexe III)

2 Résultats :

Les produits qu'on a préparé ont été testés sur des populations de sujets malades et de témoins ; l'évaluation a été faite en collaboration avec un médecin dermatologue (Dr Anaoui Mohamed Redha)

2.1 Crème à la propolis

2.1.1 Description de la Population d'étude :

Notre étude a été faite sur une population de 10 volontaires malades dont l'âge moyen est de 38.2 ± 12.88 , avec des extrémités d'âge allant de 23 à 53 ans. 20 % des sujets sont de sexe masculin.

Parmi les 10 sujets de notre étude, 04 sujets ont un psoriasis, et 05 présentent différents types d'eczéma (03 dermatite atopique, 02 eczéma de contact). Le dernier sujet présente une onychomycose. Il est à noter que les différents diagnostics précédemment cités ont été posés par des médecins.

Tous les sujets ont été sensibilisés quant à la nécessité de suivre le traitement prescrit par leur médecin et que le produit qu'on leur propose ne s'inscrit que dans le cadre dermocosmétique, et qu'il ne remplace en aucun cas leurs traitements, d'autant plus qu'il s'agit de pathologies chroniques ; toutefois, on a noté que 03 sujets (02 eczéma et 01 cas de psoriasis) avaient abandonné leurs traitements bien avant la réalisation de notre étude.

Notre produit a été également appliqué sur 10 volontaires témoins qui ne présentent aucune pathologie dermique afin de juger sa texture, détecter des éventuelles réactions allergiques, tester l'effet de la crème sur la peau....

2.1.2 Résultats de l'application de la crème :

2.1.2.1 Témoins :

Tous les témoins se sont mis d'accord sur la bonne texture de la crème : aspect homogène et stable, la crème est bien absorbée par la peau, non huileuse au toucher. Quant à l'odeur de la crème, **8** sur **10** des témoins l'ont trouvé désagréable, tandis que les deux autres l'ont aimé vu qu'elle émane des composants naturels qu'elle recèle.

1 sur **10** des témoins a signalé une irritation suite à l'application de la crème, les 9 autres n'ont rien signalé.

La totalité des témoins ont observé que la crème avait un effet émollient et apaisant prononcé.

2.1.2.2 Volontaires malades :

Les résultats d'application de la crème chez les 10 volontaires malades ont été classés par pathologie comme suit :

2.1.2.2.1 Psoriasis :

Notre produit a été testé sur 4 malades atteints de psoriasis :

Deux malades ont arrêté l'application dès l'apparition d'une réaction allergique (rougeur, démangeaison). Ce résultat est présenté dans la figure 40:

Figure 40 : réaction allergique au niveau de l'épaule après quelques minutes de l'application de la crème

Deux malades ont bien toléré le produit, leurs dermatologues ont noté une régression de leurs lésions. Les patients ont déclaré une sensation de confort. La figure 41 montre l'amélioration observée après 15 jours d'application de la crème au niveau du pied d'une patiente ; il est à noter qu'elle utilisait en parallèle une préparation magistrale contenant des corticoïdes prescrites par son dermatologue.

Figure 41 : plaques de psoriasis au niveau du pied avant et après 15 jours d'application de la crème à la propolis en parallèle avec le traitement.

2.1.2.2.2 Eczéma :

▪ Dermatite atopique :

Les trois sujets ayant présenté une dermatite atopique ont appliqué la crème pendant 15 jours. Il est à noter que malgré le fait que tous les patients ont été sensibilisés quant à la nécessité d'appliquer les médicaments qui leur ont été prescrits par leurs médecins, une des malades ne prenait pas son traitement et ne consultait plus son médecin depuis longtemps, mais se dirigeait plutôt vers l'automédication de manière aléatoire, et ceci souvent pendant les périodes de crise.

Les figures 42 et 43 montrent les résultats avant et 15 jours après le début de l'application de la crème par deux patientes atteintes de dermatite atopique, une appliquant son traitement, tandis que l'autre l'avait abandonné :

Figure 42 : résultat de 15 jours d'application de la crème sur une lésion de dermatite atopique au niveau du coude chez une jeune femme âgée de 24 ans recevant un traitement

Figure 43 : Résultat de 20 jours d'application de la crème sur une lésion de dermatite atopique au niveau de l'avant-bras d'une femme âgée de 50 ans ne recevant aucun autre traitement.

La troisième patiente qui suit chez le dermatologue, a bien toléré le traitement, son médecin a observé une amélioration de 70 %, avec une nette régression des lésions lors de sa consultation suivante.

▪ **Eczéma de contact :**

Deux sujets présentent un eczéma au contact du Latex (les gants en Latex), une a appliqué notre produit seul avec arrêt de tout contact avec le Facteur déclenchant, l'autre appliquait un traitement (corticoïde en pommade) qu'elle avait arrêté 03 jours avant l'application de notre produit. Les résultats après 7 jours d'application sont représentés dans les figures 44 et 45

Figure 44 : : résultat après une semaine d'application de la crème à la propolis sur des lésions d'eczéma de contact chez une jeune patiente de 23 ans n'ayant appliqué aucun traitement médicamenteux.

Figure 45 : résultat après une semaine d'application de la crème sur des lésions d'eczéma de contact avec le Latex chez une patiente ayant préalablement appliqué un traitement topique à base de corticoïdes

2.1.2.2.3 Onychomycose :

Il s'agit d'une patiente âgée de 52 ans, pâtissière, diagnostiquée par son dermatologue d'une onychomycose (ou mycose des ongles) due à une levure du genre Candida. Son dermatologue lui a prescrit du Fluconazole en comprimé et une crème antifongique. La patiente suivait son traitement en parallèle avec l'application de notre produit.

Après un mois d'application, le dermatologue a jugé l'amélioration notable et lui a limité le traitement au Fluconazole per os lors de sa visite de contrôle après un mois. Ces résultats sont représentés dans la figure ci-dessous :

Figure 46 : Résultat d'application de la crème à la propolis pendant un mois par une patiente souffrant d'une onychomycose

2.2 Onguent à la propolis :

2.2.1 Description de la population :

L'onguent a été testé sur une population de 8 sujets dont la moyenne d'âge est de $35,4 \pm 16,47$ ans, avec des extrémités d'âge allant de 23 à 65 ans. On distingue : 3 volontaires respectivement atteints: d'une dermite séborrhéique, brûlure du second degré superficiel et crevasse des pieds, et 5 volontaires témoins ne présentant aucune pathologie dermique.

2.2.2 Résultats de l'application de l'onguent :

2.2.2.1 Témoins :

Les 5 volontaires témoins ont testé l'onguent pour juger son aspect, sa consistance et ses paramètres organoleptiques. Les résultats étaient comme suit :

Aucun volontaire n'a développé une réaction allergique envers le produit.

L'odeur du produit a été bien tolérée et agréable pour tous les volontaires vu que l'odeur prédominante est celle du beurre de karité.

L'aspect huileux était gênant pour 4 volontaires et acceptable par un seul vu qu'il souffrait d'une peau sèche, il l'a trouvé bien émollient.

2.2.2.2 Volontaires malades :

2.2.2.2.1 Dermite séborrhéique :

Il s'agit d'une patiente âgée de 23 ans, suivie en dermatologie depuis 5 ans pour une dermite séborrhéique et recevant comme traitement une crème antifongique : MYCOSTER deux fois par jour. La patiente appliquait notre produit une fois par jour le soir, l'application des 2 produits était bien espacée d'un minimum de 2 heures, pour éviter d'éventuelles interactions.

L'application a duré 10 jours ; la patiente appliquait notre produit sur certaines lésions seulement, tandis qu'elle appliquait son traitement seul sur d'autres lésions (toutes les lésions se trouvent au niveau du cou). La figure 47 montre les résultats obtenus :

Avant

Après

Figure 47 : Résultat de l'application de l'onguent à la propolis après 10 jours d'application sur une lésion de dermite séborrhéique au niveau du cou.

2.2.2.2.2 Brulure :

Il s'agit d'une patiente âgée de 23 ans atteinte de brulure de second degré superficiel au niveau de l'avant-bras, elle a débuté l'application de notre produit 5 jours après la brulure et l'a maintenu pendant 10 jours pour la cicatrisation de la plaie, la figure 48 montre les résultats obtenus :

Avant

Après

Figure 48 : Résultat de 10 jours d'application de l'onguent à la propolis sur une brulure

2.2.2.2.3 Crevasses des pieds :

L'onguent a été testé également par une patiente âgée de 61 ans souffrant des crevasses des pieds ; on lui a demandé d'appliquer notre produit le soir et couvrir les pieds avant de dormir. Les résultats sont présentés dans la figure 49 :

Avant

Après

Figure 49 : Pied de la patiente avant et après 4 jours d'application de l'onguent

2.3 Baume à lèvres :

2.3.1 Description de la population :

Le baume à lèvres a été testé sur une population de 5 volontaires dont l'âge moyen est de 25 ans \pm 3.83. Les volontaires présentaient des gerçures des lèvres, c'est-à-dire des lèvres abimées très déshydratés.

2.3.2 Résultats d'application du baume à lèvres :

Les volontaires se sont mises d'accord que la consistance du baume était bonne et bien adaptée à l'application sur les lèvres.

Aucune volontaire n'a présenté une allergie envers le produit.

Le baume a donné un effet émollient et nourrissant chez toutes les volontaires. Néanmoins, elles trouvent qu'il présente l'inconvénient de ne pouvoir être utilisé pendant la journée vu que la propolis est un produit photosensible.

3 Discussion :

Notre étude a été faite sur des populations dont le nombre de sujets est très faible, ce qui ne conduit pas à une analyse statistique menant à des résultats fiables et significatifs. Ce nombre réduit est principalement lié aux contraintes techniques (disponibilité des ingrédients et équipement...). Cependant, on discutera des résultats de l'application des différents produits au cas par cas pour pouvoir tirer une conclusion.

3.1 Crème à la propolis :

3.1.1 Témoins :

L'odeur : La première impression concernant l'odeur était négative aussi bien pour les témoins que pour les 10 sujets malades, ainsi que pour nous même ; ceci pour la première application ; en revanche, ils l'ont bien toléré par la suite.

En réalité, il existe une gamme importante d'arômes pour faire face à cet inconvénient, malheureusement, la plupart sont de nature synthétique, parfois toxique et pouvant présenter un danger pour la santé des sujets de notre population ; c'est la raison pour

laquelle on n'a pas voulu incorporer un tel excipient dans notre formulation, d'autant plus qu'aucun cas de non observance à cause de l'odeur n'a été signalé. L'un de nos objectifs c'est la recherche de l'efficacité du produit pour chaque patient, tout en évitant l'ajout d'additifs qui, en effet, peuvent améliorer l'aspect de la préparation mais au détriment de la santé du consommateur.

Irritation : Un cas sur 10 des témoins a développé une réaction allergique (irritation + picotement) suite à l'application de la crème. Cet effet indésirable pourrait être expliqué par une hypersensibilité à l'un des composants de la crème, d'autant plus qu'elle contient plusieurs produits de la ruche, pour lesquels cette possibilité est probable et décrite dans la littérature. (Voir chapitre 2 Titre 6 page 56).

Le reste des témoins ont bien toléré la crème, et l'ont trouvée bien hydratante, apaisante et bien absorbée par la peau.

3.1.1.1 Psoriasis :

Deux patients sur quatre ont arrêté d'utiliser notre produit dès la première application pour le premier, et après 3 jours du début de l'application pour le deuxième suite à une irritation cutanée. Cela pourrait être attribué à une réaction allergique à l'un des composants de la crème, toutefois une intolérance relative à la nature des lésions n'est pas à exclure, d'autant plus qu'il s'agit d'une pathologie caractérisée par une variabilité inter individuelle très importante, d'où la possibilité d'interférence d'autres facteurs (psychique,...etc).

Les dermatologues chargés du suivi des deux autres sujets atteints de psoriasis et appliquant notre produit ont jugé notable l'amélioration de l'état de leurs patients. Cette amélioration pourrait être expliquée par l'effet anti-inflammatoire des composants de notre produit, en l'occurrence ceux de la propolis : les polyphénols (les flavonoïdes ++), les terpènes,..., ainsi que l'effet hydratant de la crème sur les lésions, qui est un effet très recherché chez les patients atteints de psoriasis.

Néanmoins, ces patients étaient également sous traitement, d'où la possibilité que cette amélioration soit attribuée à cette association (traitement et cosmétique). Effectivement tous les patients ont été sensibilisés quant à la nécessité absolue de suivre les recommandations de leurs médecins, et que notre produit s'inscrit dans la catégorie de

produit dermocosmétique, en complément de leur traitement conventionnel. La collaboration entre notre équipe et les médecins concernés, et la bonne communication avec le patient, semble avoir un impact primordial dans la survenue de ce genre de résultats très favorables, ou a l'éviction de la survenue des effets indésirables.

3.1.1.2 Dermatite atopique :

Une malade sur trois atteints de dermatite atopique avait abandonné son traitement prescrit par le médecin bien avant l'application de notre produit, malgré les efforts fournis par notre équipe dans l'objectif de la convaincre à reconsulter son médecin. En effet, il semble qu'un chiffre important de malades atteints de cette catégorie de maladie chronique se dirige vers l'automédication, certains par manque de moyens pour un suivi régulier chez leurs médecins, tandis que d'autres ne reprennent leurs traitement qu'en période de crise, d'autant plus que leurs médicaments sont disponibles en vente libre au niveau des officines.

Les résultats de l'utilisation de notre produit par les trois malades, montrent une régression des lésions, la peau apparaît en bon état et bien hydratée. Ceci pourrait être attribué à l'activité anti-inflammatoire des différents composants de la crème, principalement la propolis. Or, il est à prendre en considération que ça pourrait être juste un passage spontané à la phase de rémission du cycle de la maladie, notamment après arrêt d'exposition au facteur déclenchant, d'autant plus que deux patientes prenaient leurs traitements en parallèle.

3.1.1.3 Eczéma de contact :

Les 2 malades appartenant à cette catégorie présentent un facteur déclenchant commun : le latex. La première patiente ne prenait aucun traitement, elle a arrêté immédiatement son contact avec le latex et a commencé l'application de notre produit. L'amélioration observée au bout d'une semaine est probablement due aux composants actifs présents dans notre produit, vu que la patiente avait déclaré que l'état de ses mains ne s'améliorait qu'après application de son traitement habituel (corticoïdes en pommade).

La deuxième patiente avait, par contre, pris un traitement (corticoïdes en pommade) avant l'application de notre produit avec arrêt de contact avec le latex. L'application de notre

crème a participé à la réparation et l'hydratation de sa peau qui a repris son état normal après 7 jours d'utilisation du produit, alors qu'elle était desquamée et déshydratée le premier jour.

3.1.1.4 Onychomycose :

La patiente atteinte d'onychomycose à Candida appliquait notre produit en parallèle avec son traitement : fluconazole par voie orale en association avec une crème antifongique, et ceci pendant un mois.

Son dermatologue ne lui a prescrit que le fluconazole par voie orale sans aucun traitement par voie cutanée lors de sa visite de contrôle après un mois.

Cette prise de décision de son médecin pourrait être due au traitement antifongique seul, mais le plus probable c'est que notre crème a participé à ce résultat, vu que la patiente avait déclaré que son traitement ne faisait son effet d'habitude qu'au bout du troisième mois. Ceci montre l'importance de la prescription des produits de confort en parallèle avec les traitements conventionnels, notamment que la patiente, étant pâtissière, est toujours en contact avec un facteur favorisant : le sucre, ce qui rend le traitement de ces mycoses un peu délicat.

En effet, la propolis est douée d'un pouvoir antiseptique, notamment antifongique intéressant, en parallèle avec ses propriétés anti-inflammatoires et anesthésiantes qui pourrait soulager la malade. Mais ce qui est certain c'est que la suppression de l'application du fluconazol par voie cutanée, minimise les risques de phototoxicité, fréquemment décrite dans la littérature.

3.2 Onguent à la propolis :

3.2.1 Témoins :

A la différence de la crème, l'onguent n'a pas posé de problème d'odeur désagréable ni d'irritation, ceci est dû à la nature lipidique de la préparation. Les huiles et les beurres sont bien adaptés à la peau et provoquent rarement des réactions allergiques. De plus, la composition de l'onguent est moins complexe que celle de la crème et ne nécessite pas un

conservateur antimicrobien, ceci pourrait diminuer la possibilité de développer une réaction d'hypersensibilité envers le produit.

Quant à l'odeur, l'utilisation du beurre de karité dont l'odeur est très forte et agréable masque toute éventuelle odeur désagréable provenant des autres composants.

Pour la consistance huileuse de l'onguent, elle était désagréable pour 4 sur 5 des témoins, ce qui est tout à fait normal, vu qu'il s'agit d'une préparation destinée aux peaux abimées et déshydratées, pour le cas du cinquième témoin dont la peau est déshydratée, il n'a pas trouvé de problème avec la consistance de l'onguent ; contrairement à la crème qui est une émulsion huile dans eau, absorbée par tout type de peau.

3.2.2 Dermite séborrhéique :

La patiente atteinte de dermatite séborrhéique a appliqué notre produit en parallèle avec son traitement sur une de ses lésions au niveau du cou, tandis qu'elle appliquait son traitement seul sur les autres lésions et ceci pendant 15 jours ; une nette amélioration de toutes les lésions a été observée: une peau lisse bien hydratée non desquamée, pas d'érythème ni d'urticaire.

Néanmoins, l'évolution était plus rapide pour la lésion sur laquelle elle appliquait l'onguent, cette différence de résultats pourrait être attribuée aux propriétés anti-inflammatoires et antifongiques ainsi qu'hydratantes des différents composants de la crème, en l'occurrence la propolis.

3.2.3 Brulure :

Pour la patiente atteinte d'une brûlure superficielle du second degré, l'application de notre produit seul pendant 10 jours a soulagée ses douleurs, et a aussi favorisé la cicatrisation. Néanmoins, l'effet cicatrisant attendu d'une préparation à base de propolis (d'après la littérature) est beaucoup plus important que celui obtenu, ceci pourrait être dû à la concentration de la propolis qui était probablement insuffisante pour une cicatrisation plus accélérée.

3.2.4 Crevasse des pieds :

La patiente qui souffrait des crevasses des pieds a trouvé l'onguent bien soulageant et hydratant, les résultats obtenus montrent une nette amélioration des crevasses. Ceci pourrait être attribué à l'effet réparateur et cicatrisant de la propolis ainsi que les autres composants du produit.

3.3 Baume à lèvres :

Les résultats obtenus suite à l'application du baume à lèvres étaient similaires chez tous les sujets : un effet hydratant et nourrissant observé chez la totalité des volontaires avec aucun effet indésirable détecté. Ces résultats auraient pu être plus significatifs et plus objectifs si cette étude avait été menée en hiver, une saison pendant laquelle les gerçures des lèvres posent un véritable problème ; l'herpès labial, communément appelé bouton de fièvre pourrait être également une des indications probables du baume à lèvres à la propolis bien connue pour ses propriétés antivirale (et plus précisément anti-herpétiques).

Quant au risque que pose l'application du baume à lèvres contenant de la propolis pendant la journée, il est préférable de l'appliquer pendant la nuit dans le but de réparer les lèvres abimées, et utiliser un autre baume à lèvres sans propolis pour l'hydratation pendant la journée. Un filtre solaire pourrait être utilisé également pour pallier à ce problème.

Conclusion

Dans cette étude, nous avons pu réaliser trois produits dermocosmétiques naturels à la propolis, sans colorant, sans parabènes ni parfums synthétiques. Ces produits étaient bien stables avec un minimum de produits synthétiques ; le consommateur est ainsi bien protégé contre les effets indésirables voir très graves, notamment à long terme, que peut causer cette catégorie de produits.

Toutefois, une intolérance à l'égard de notre gamme a été notée chez certains sujets de la population d'étude, ce qui montre qu'aucun produit pharmaceutique n'est sans risques, même si tous ses ingrédients sont naturels ; d'où l'importance du rôle du pharmacien dans l'accompagnement et la sensibilisation des patients qui est une étape nécessaire permettant de prévenir des effets indésirables toxiques à court et à long terme, ainsi que de réussir le protocole thérapeutique. C'est une étape que notre équipe avait faite avec la totalité des volontaires, et qui nous a permis d'éviter les effets indésirables chez certains malades, ainsi que de réagir à temps pour d'autres.

Les résultats obtenus peuvent être jugés de satisfaisants, nos produits ont été bien tolérés et appréciés par les volontaires. Leur efficacité dans le traitement complémentaire de plusieurs maladies dermatologiques : eczéma, psoriasis, onychomycose,.... a été jugée optimale par le dermatologue avec lequel notre équipe a collaboré, ainsi que par d'autres dermatologues chargés du suivi des volontaires ayant appliqué nos produits. En plus, les sensations de confort et de soulagement que les sujets ayant testé nos produits nous ont témoigné à la fin de leur traitement est un résultat positif pour l'étude. Ceci reflète la contribution des composants naturels : propolis, huiles et beurres végétales, cire d'abeille,..... dans la prise en charge des différentes pathologies dermatologique, à condition que ça soit effectué dans un cadre scientifique, fondé sur des résultats publiés dans les différentes revues de référence.

En tant que pharmaciennes, on ne peut négliger l'importance des médicaments dans le traitement des différentes pathologies ; le pharmacien doit toujours jouer son rôle dans la sensibilisation des patients quant à la nécessité de consulter un médecin en cas de maladie, ainsi que de veiller à ce que le malade comprenne bien sa pathologie et suive régulièrement son traitement. Néanmoins, ceci n'écarte pas la possibilité de compléter le schéma

thérapeutique par des produits issus de la nature, riches en composants actifs pouvant soulager le patient, surtout s'il s'agit d'une maladie chronique.

Une bonne maîtrise des interactions médicamenteuses et des compositions des produits cosmétiques et des compléments alimentaires permettra au pharmacien non seulement de conseiller ces produits aux malades mais aussi de s'imposer comme un maillon essentiel dans leur production.

Résumé

La propolis est un produit résineux de la ruche très anciennement connu , utilisé par l'abeille pour renforcer son habitat, ainsi que pour colmater les zones de fragilité de la ruche, et pour momifier les envahisseurs qu'elle ne peut transporter à l'extérieur, afin de limiter la prolifération microbienne. L'homme utilise la propolis pour ses vertus thérapeutiques diverses en médecine traditionnelle et comme complément alimentaire ; ses propriétés sont également très recherchées en dermatologie, vu qu'elle est très riche en composés actifs antioxydants, anti-inflammatoires, antiseptiques, cicatrisants,...

Dans ce travail, une étude a été faite pour évaluer l'efficacité de la propolis dans les produits dermocosmétiques naturels, le but était de formuler des préparations dermocosmétiques stables : crème, onguent et baume à lèvres, avec des ingrédients 100% naturels, sans parabènes, sans colorants et sans parfums ; ces produits ont été testés par la suite sur une population de 33 volontaires sains et d'autres atteints de dermatoses diverses (psoriasis, eczéma, mycoses, brulure, crevasse des pieds), en parallèle avec leurs traitements prescrits, sauf pour quelques cas qui ont abandonné leurs traitements et se dirigent plutôt vers l'automédication. Ces produits sont en fait prescrits pour compléter le traitement et non pas pour le remplacer. Le travail a été effectué en collaboration avec un médecin dermatologue chargé du suivi de ces patients pour évaluer l'efficacité de nos produits.

Les résultats obtenus concluent que les produits dermocosmétiques naturels en général, ceux à base de propolis en particulier donnent des résultats satisfaisants en matière de sécurité et d'efficacité. Ces résultats auraient pu être plus significatifs si le travail avait été réalisé sur une population plus étendue.

Contacts : Mokrane Linda	Contacts : Missaoui Racha
 mkrlinda@gmail.com	 miss.racha996@gmail.com
 Linda Mokrane	
 linkedin.com/in/lindamkr98	

Abstract

Propolis is a resinous honeybee product that bees use to seal and protect their hive, and to mummify the invaders which it cannot transport outside, in order to limit microbial proliferation. Humans use propolis for its wide range of medical properties, it is widely used in folk medicine and as a food supplement; propolis is also an interesting ingredient in topical preparations, due to its antioxidant, anti-inflammatory, antiseptic, wound healing and other properties. These properties are mainly due to its rich composition in different active molecules.

In this project, a study has been made to evaluate the effectiveness of propolis in natural dermocosmetic products, the purpose was to prepare stable dermocosmetic preparations: cream, ointment and lip balm, using 100% natural ingredients, without parabens , dyes and without perfumes ;These preparations have been tested later on a population of 33 healthy volunteers and volunteers suffering from various dermatoses (psoriasis, eczema, fungal infections, burns, cracked feet), the majority of volunteers took both their treatment and our products at the same time, except for some cases who abandoned their conventional treatments long ago. Dermocosmetics are actually prescribed to complete the treatment not to replace it. A dermatologist has collaborated with our team to evaluate the results of the application of our products on his patients.

The results obtained conclude that natural dermocosmetics in general, and those who contain propolis in particular, give good results in terms of safety and efficacy. These results could have been more significant if the work was carried out on a larger population.

Contacts : Mokrane Linda	Contacts : Missaoui Racha
 mkrlinda@gmail.com	 miss.racha996@gmail.com
 Linda Mokrane	
 linkedin.com/in/lindamkr98	

Références bibliographiques

- * A.B.S. Siqueira, e. a. (2008). Sensibilité des espèces de Trichophyton à la propolis verte et rouge. *Letters in Applied Microbiology* , 7.
- * A.D.Agrawal. (2011). Pharmacological Activities of Flavonoids: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* Int J Pharm Sci Nanotech , 5.
- * ABD EL-HADY F., H. A. (s.d.). Composition chimique du miel, Centre national de recherché, Dokki, Giza, Egypte.
- * Abdel-Fattah NS, N. O. (2007 Aug). Effect of propolis versus metronidazole and their combined use in treatment of acute experimental giardiasis. . Egypt, Soc Parasitol. ;37(2 Suppl):691-710.
- * Abdelhakim Zegane. (2011). *synthèse et propriétés biologiques de nouveaux flavonoides à base saccharidique*. Université d'Oran: thèse pour obtention du diplôme de magister en chimie.
- * Agdach, S. (2016). la formulation d'une emulsion en utilisant un plan d'expériences. *these Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie* . RABAT , UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT : FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT.
- * Agharid. El-Gammal1, V. D. (2018). Y a-t-il une place pour le traitement naturel local du psoriasis ? *Journal macédonien des sciences médicales en libre accès* .
- * Alexandre, M. C. (2015, SEPTEMBRE 30). THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. *Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire*. LILLE, Université de Lille 2, FRANCE: Faculté des Sciences Pharmaceutiques.
- * Al-Hariri, M. (2020). Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis . *Journal of Family and Community Medicine* , 4.
- * Aljadi, A. M. (2004). Evaluation of the phenolic contents and antioxidant capacities of two Malaysian floral honeys. *Food Chem.* 85, 513–518.
- * Alvarez suarez, j. M. (2017). *Bee products: chemical and biological properties*.
- * Alvarez-Suarez, J. M. (2017). *Bee Products - Chemical and biological properties*. Ecuador: Springer International Publishing A.

- * AMIRAT A. (2014, Juin). Contribution à l'analyse physicochimique et pollinique du miel de *Thymus algeriensis* de la région de Tlemcen. Tlemcen, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie: Université Abou-Bekr Belkaid –Tlemcen.
- * Amoros M. et al . (1992). Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod*.
- * Amparo Salvador and Alberto Chisvert. (2007). *Analysis of Cosmetic Products*. Elsevier B.V.
- Andresa Aparecida Berretta a, M. A. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *ELSEVIER* , 16.
- * Andrew Sohn, B. A. (2011). ECZEMA. *MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE* , 10.
- Andrzej K. Kuropatnicki, E. S. (2013). Historical Aspects of Propolis Research in Modern Times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* , 11.
- * ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2013).
- ANSM. (2020). *réglementation des médicaments*. consultation en ligne.
- * Ansorge S., e. a. (2003). Propolis and some of its constituents downregulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF-beta1 production of human immune cells.
- * Antunes et al. (1996). antimicrobial activity of propolis. *REV BRAS FARM*.
- apiculture auvergne. (s.d.). Baume à la propolis 20g. *apiculture-auvergne.com boutique en ligne* .
- * Apimondia. (2001). -. *standing commission of apitherapy Traité d'Apithérapie, La médecine par les abeilles [cédérom]* . v.1.01 PC-Mac Produit par Api-Ar International SA R Brussels.
- * *Apithérapie2017FRANCEDangles*
- * Arjun H. Banskota, Y. T. (2001). PHYTOTHERAPY RESEARCH. *Recent Progress in Pharmacological Research of propolis* . toyama, Department of Natural Products Chemistry, Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University,, Japan: John Wiley & Sons,.

- * Asgharpour F., M. A. (2019). Propolis attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through intracellular ROS and NO levels along with downregulation of IL-1beta and IL-6 expressions in murine RAW 264.7 macrophages. *J Food Biochem.* .
- * Auclair Jean Jacques. (2019, 02 28). Les outils de l'abeille ouvrière spécialisés dans la récolte et le transport du pollen. *Sciences de la nature et de la vie au lycée* .
- * BACHA.O et BELBALI.B. (2020, 11 04). Mémoire de fin d'études. *L'évaluation de la toxicité aigüe locale d'un échantillon de produits cosmétiques disponibles sur le marché algérien suivant leprotocole expérimental de Draize* . Sidi Bel-Abbès, Département de Pharmacie, Algerie: Université Djilali LIABES.
- * Bakiri Asma. (2018). *Abeilles sauvages et abeilles domestiques : Impact sur la biodiversité et la productivité.*
- * Bankova V, e. a. (1995). chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis. *Z Naturforsch.*
- * Bankova V, e. a. (2014, sep). Chemical composition of propolis extract ACF® and activity against herpes simplex virus. *Phytomedecine.*
- * BAUDEL, M. (2017, AVRIL 28). L'apithérapie. *THÈSE pour le diplome en pharmacie* . Amiens, UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE , france .
- * BENE K, C. D. (octobre 2017). Formulation galénique d'une pommade antimicrobienne à base d'un extrait hydroalcoolique de *Bersama abyssinica* Fresen. *Ethnopharmacologia, n°58* , 10.
- * BERRETTA, A. A., NASCIMENTO, A. P., PIRES BUENO, P. C., LIMA LEITE VAZ, M. M., & MARCHETTI, J. (2012). Propolis Standardized Extract (EPP-AF (R)), an Innovative Chemically and Biologically Reproducible Pharmaceutical Compound for Treating Wounds. *International Journal of Biological sciences* , 8.
- * BERRETTA.A et al. (2012). Propolis Standardized Extract (EPP-AF (R)), an Innovative Chemically and Biologically Reproducible Pharmaceutical Compound for Treating Wounds. *International Journal of Biological sciences* , 8.

- * Betty LAVERDET, D. h. (2018). Physiology of the skin, cutaneous repair and stromal reaction. *ELSSEVIER MASSON* , 4.
- * Betul Yesiltas, E. C.-D. (2014). Investigating in in-vitro bioaccessibility of propolis and pollen using a stimulated gastrointestinal digestion system. *Journal of apicultural research* .
- * Biri, M. (2010). *Tout savoir sur les abeilles et l'apiculture* . De vicchi .
- * Blaquiere C., F. V.-Q. (2006). Les arômes alimentaires : les bases de la réglementation européenne. *Rev. Industries alimentaires et Agricoles*, 26 p.
- * BOUYER, E. J. (2011, 02 21). STABILISATION D'ÉMULSIONS D'INTÉRÊT PHARMACEUTIQUE PAR DES PROTÉINES ET DES POLYSACCHARIDES : exemples de la β -lactoglobuline, de la gomme arabique et de la gomme xanthane. *THÈSE DE DOCTORAT* . PARIS, UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11, france.
- * BOWEN WH., L. R. (2005, , Octobre). *Pediatrics*.
- * Bradbear, N. (2010). *Le rôle des*. Rome: ORGANISATION DES NATIONS UNIES POUR.
- * Bretz WA, C. D. (1998). Preliminary report on the effects of propolis on wound healing in the dental pulp. . *Zeitschrift fur Naturforschung C.J biosci.* 53:1045–1048.
- * Brossard, A. L.-C. (2009). *Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Elsevier Masson.
- * Bruneton. (1999).
- * BURDIN, L. (2014). OLIGOTHERAPIE ET PERSONNE AGÉE : INTERET DU CHROME, DU SELENIUM, DU ZINC ET DU CUIVRE ? FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES.
- * BurdockGA. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem toxicol.* Apr;36:347–363.
- * Burke TR Jr1 et al. (1995, Oct). Hydroxylated aromatic inhibitors of HIV-1 integrase. *J Med Chem*.
- * Canselier J.P., P. M. (2004). Procédés d'émulsification : Mécanismes de formation des émulsions. *Techniques de l'Ingénieur*.
- * Cao, Y., Wang, Y., & Yuan, Q. (2004). Analysis of flavonoids and phenolic acid in propolis by capillary electrophoresis. *Cromatographia* , 59, 135-140.

- * Chen YJ, H. A. (2009). Caffeic acid phenethyl ester, an antioxidant from propolis, protects peripheral blood mononuclear cells of competitivecyclists against hyperthermal stress. . J Food Sci ;74:H162-7.
- * Chih-Pin Chuu, H.-P. L. (2008). Caffeic Acid Phenethyl Ester Suppresses the Proliferation of Human Prostate Cancer Cells through Inhibition of p70S6K and Akt Signaling Networks.
- * CHOI SH, K. S. (s.d.). Therapeutic effect of bee venom in sows with. Department of Veterinary Surgery, College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine, : Chungbuk National University.
- * Christine SturcbJer-Pierrat Philippe Carbon Alain Krol. (1995). *Sélénium, sélénoprotéines* . médecine/sciences.
- * Cintia Miranda dos Santos et al. (2017). Chemical Composition and Pharmacological Effects of Geopropolis Produced by *Melipona quadrifasciata anthidioides*. *Therapeutic Potential of Natural Antioxidants* .
- * ClémentH. (2002). Guide des techniques de l'apiculteur. Editions Rustica.(p.264-315.).
- Committee on Diet and Health, F. a. (1989). *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic disease risk*. Washington, D.C. 1989: NATIONAL ACADEMY PRESS.
- * *cosmetic officine* . (s.d.). Récupéré sur www.cosmeticofficine.com/la-peau/lepiderme/cosrx, s. w. (2021).
- <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.influenster.com%2Freviews%2Fcosrx-propolis-light-cream-65ml-propolis-honey-royal-jelly-extract&psig=AOvVaw3dimTsaT6O1SjQhQLch2Yr&ust=1625650431790000&source=images&cd=vfe&ved=0CAsQjhXqFwoTCLCJq4CSzvECF>.
- * D., B. (Mai 1988,). L'abeille de France. *Thérapeutique et miel*, . n°727, p.241-243.
- Dantas AP, S. K. (2006). The effect of bulgarian propolis against *Trypanosoma cruzi* and during its interaction with host cells. Mem Inst Oswaldo Cruz.
- * Darrigol J.L. (2017). *APITHERAPIE MIEL POLLEN PROPOLIS GELEE ROYALE VENIN D'ABEILLE*. DANGLES.

- * Darrigol, J.-L. (2017). *APITHERAPIE : MIEL POLLEN PROPOLIS GELEE ROYALE VENIN D'ABEILLE*. Dangles.
- * De Campos ., P. N. (1998). Anti-hyperalgesic effect of an ethanolic extract of propolis in mice and rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. , , pp. n. 50(10), p. 1187–1193.
- * De Castro SL, H. K. (1995 Apr). Effect of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Ethnopharmacol.* ;46(1):55-8.
- * Debiaggi M. et al . (1990). Effects of propolis flavonoids on virus infectivity and replication. *Microbiologica*.
- * Denise Beconcini et al. (2020). Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of Cherry Extract: Nanosystems-Based Strategies to Improve Endothelial Function and Intestinal Absorption. *Foods* , 22.
- * Ding Y., H. L. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*.
- * DIRECTION EUROPÉENNE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENTS ET SOINS. (2014). *Pharmacopée Européenne en ligne*.
- * DOMEREGO R. et HUMBELL. (Janvier 2001.). *L'apithérapie, un concept de santé publique*.
- * DONADIEUY. (1994). *Etude synthétique des propriétés communes à tous les miels en général ainsi que des propriétés et indications spécifiques des miels unifloraux*. Les Fiches d'Apithérapie: , Donadieu Editions, .
- * Dr. BAKIRI Esmâ. (2017). *Abeilles sauvages et abeilles domestiques: Impact sur la biodiversité et la productivité*. Université des Frères Mentouri Constantine 1, departemenet de biologie animale: Cour de Biosystématique et Ecologie des Arthropodes.
- * Dréno, B. (2009). *Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes*. ELSEVIER MASSON , 5.
- * Dulcetti Jr. O., A. V. (2004). Investigation of the anti-inflammatory and analgesic activities of a sample of Brazilian propolis. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. , pp. n. 23 (3), p. 285-291.
- * DUPRE, C. (1986). *Utilisation de la voie percutanée pour une action systémique*. Th. :

Pharmacie : Rennes .

- * E.bruneau. (2016). *La propolis, un cadeau de la ruche*. Louvain la neuve: Actuapi,l'essentiel du programme européen miel.
- * El Sayed H. El Ashrya, T. A. (2012). The use of propolis as vaccine's adjuvant. *ELSEVIER* , 9.
- * Esseng, E. (2007). *Étude de la phytochimie et des activités antibactériennes et antifongiques de cinq plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel des dermatoses au Mali, Thèse de Doctorat de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie*. Mali: Université de Bamako, Mali, 175 p.
- * Fergus Chadwick, S. A. (2016). *The bee book*. New York: Penguin random house.
- * Fernandes, F. D. (2007). The in vitro antifungal activity evaluation of propolis G12 ethanol extract on *Cryptococcus neoformans*. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 49, 93–95.
- * Fernando Leal-Calderon, V. S. (2007). *Emulsion Science : Basic Principle*.bordeaux .
- * Florence, P. (2014.). *Lapropolis,propriétés et intérêt thérapeutique*.
Sciences pharmaceutiques. FACULTE DE PHARMACIE, france: HAL.
- * Françoise Fons et al.. (2014). *rente-sept plantes chinoises (Magnoliidae, Ranunculidae, Asteridae)*. Caractères botaniques, étude pharmacologique et intérêt thérapeutique.
- * Francoise-Sauvager. (2017). *La propolis de la récolte à l'utilisation*. *Journée technique apicole du Syndicat d'apiculture du Rhône du 4 février 2017* (p. 4). Rhone: Syndicat d'Apiculture du Rhône et de la Région Lyonnaise, Chambre d'Agriculture - 18 rue des Monts d'Or - 69 890 La Tour de Salvagny.
- * G. ANGELINI, G. A. (s.d.). *Psoriasis and contact allergy to propolis* . Department of Dermatology, University of Bari, ITALY.
- * G. Dutaua, *. F. (2009). *Allergies au miel et aux produits de la ruche*. *ELSEVIER MASSON* , 07.
- * G. Vide. *Le Troisième commentaire de Galien sur le livre de Hippocrates ds Les Anciens et renommés aut. de la méd. et chir.,.*

*

Gao W, W. J. (2014). Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. *Clin Biochem Nutr* 2014;55:7-10.

* Gattoche.K, C. e. (2020). thèse . *effet des produits de la ruche sur la reproduction et le système reproducteur* . Sciences biologiques: UNIVERSITE LARBI BEN MHIDI OUM EL BOUAGHI.

* GEA, A. (2019, AVRIL 16). *Laboratoire Dumani*. Récupéré sur Laboratoire Dumani: <https://laboratoiredumani.fr/influence-de-la-forme-galenique-sur-la-penetration-cutaneedes-huiles-essentielles/>

* Gehan Fathy Balata, H. A.-M. (2018). Propolis emulgel: A natural remedy for burn and wound. *Drug Development and Industrial Pharmacy* , 42.

* GEORGEL, A. (2008, 11 28). PENETRATION TRANSCUTANEE DES SUBSTANCES ACTIVES . *THESE POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE* . UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1 , FRANCE .

* Gharbi, M. (2011). *Les produits de la ruche : Origines - Fonctions naturelles - Composition* . Université Claude Bernard, Lyon: Apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire.

* GHARBI, M. (2011, décembre 16). Les produits de la ruche : Origines - Fonctions naturelles - Composition - propriétés thérapeutiques. *Apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire* . lyon, l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I, france: VETAGRO SUP.

* Ghisalberti E.L., J. P. (1977). Mass Spectrometry in Drug Metabolism. *Potential Drugs from Propolis*. pp. n. de 1977, p 111-130.

* Güler H.I., T. G. (2020). Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study. . *ScienceOpen Preprints*. .

* Gutteridge, J. M. (1994). Free radicals and antioxidants in aging and disease: fact or fantasy In *Antioxidants in nutrition,health, and disease*. (Oxford University Press, 1994): . (eds Gutteridge, J. M. C. & Halliwell, B.) 111–135 .

*

* H., H. (2020). Approach of Some Selected Honey Constituents as SARS-CoV-2 Main Protease (COVID-19) Inhibitors. *IN Silico. EJMO.* .

Hans Mollel, A. G. (2001). *Formulation technology : Emulsion,suspension,solid forms.*
WILEY-VCH .

* Harish Z.et al. (1997). *Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect.* *Drugs Exp Clin Res.*

* Hashimoto et al. (1998). anti helicobacter pylori compounds in Brazilian propolis. *Nat Med.*

* Henshaw FR, B. T. (2014). Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *J Diab Compli.* 28:850–857 Epub 2014/09/23.

* Hoffmann M., K.-W. H. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. .

* Hori J.I., Z. D. (2013). The Inhibition of Inflammasome by Brazilian Propolis (EPP-AF) Evid Based Complement Alternat Med. .

* Housseini, N. E. (2013). *Intérêts et applications cliniques de la propolis en médecine buccodentaire.* Nantes.

* IDIVA.GR. (2020, 25 AVRIL). *La propolis inhibe les tumeurs cancéreuses !* Récupéré sur <https://idiva.gr/%CE%B7-%CF%80%CF%81%CF%8C%CF%80%CE%BF%CE%BB%CE%B7%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%AD%CE%BB%CE%BB%CE%B5%CE%B9-%CF%84%CE%BF%CF%85%CF%82-%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%8D/?fbclid=IwAR2Ts4xdK3Kltn3IV4ZJi1U7yX7QA8X>

%CF%80%CF%81%CF%8C%CF%80%CE%BF%CE%BB%CE%B7%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%AD%CE%BB%CE%BB%CE%B5%CE%B9-

%CF%84%CE%BF%CF%85%CF%82-

%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%8D/?fbclid=IwAR2Ts4xdK3Kltn3IV4ZJi1U7yX7QA8X

%CF%84%CE%BF%CF%85%CF%82-%CE%BA%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%B9%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%8D/?fbclid=IwAR2Ts4xdK3Kltn3IV4ZJi1U7yX7QA8X

* Imhof M, L. M. (2005). Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet.* May;89:127–132.

* Ito.J et al. (2001). Anti-HIV activity of moronic acid derivatives and the new melliferonerelated triterpenoid isolated from Brazilian propolis.

*

* Jean, N. (2014). *Perspectives d'avenir en apithérapie à l'officine*. université d'angers: UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé.

* Jean-Marie Ph. (2007). *Le guide de l'apiculture*. FRANCE: EDISUD.

Jing Wu, C. O. (s.d.). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer.

* Jung JE. et al. (2007). Caffeic acid and its synthetic derivate CAPE suppress tumor angiogenesis by blocking STAT3-mediated VEGF expression in human renal carcinoma cells *Carcinogenesis* 28(8):1780-1787.

* K Hahlbrock, D. S. (1989). Physiologie et biologie moléculaire du métabolisme phénylpropanoïde. *Revue annuelle de physiologie végétale et biologie moléculaire végétale* , 40.

* K. L. Sreejamole et al. (2011). Antiinflammatory activities of aqueous/ethanol and methanol extracts of *Perna viridis* Linn.

* Kalogeropoulos, N. (2009). Encapsulation of complex extracts in -cyclodextrin: application on propolis ethanolic extract. *journal of microencapsulation* , 11.

* Kamatou, G. (2018). Headspace analysis and characterisation of South African propolis volatile compounds using GCxGC–ToF–MS. *Revista Brasileira de Farmacognosia* , 7.

* Kanti Bhooshan Pandey, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *oxidative medicine and cellular longevity* , 9.

* KHALEQ AYOUB. (2013). THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE. *VOIE CUTANÉE ET STRATÉGIES DE PROMOTION DE LA PÉNÉTRATION CUTANÉE* . RABAT, FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –: UNIVERSITE MOHAMMEDV –SOUISSI–.

* Kim S, L. H.-H. (2015). Antimicrobial action of oleanic acid on *L.monocytogenes*, *E.faecium* et *E.faecalis*. *PLoS One* , 10.

*

* Koc, e. a. (2005). Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution. *Mycoses*.

* Koo H, R. P. (1999). Effect of *Apis mellifera* propolis from two Brazilian regions on caries development in desalivated rats. *Caries Res* 1999;33:393-400.

Kujumgiev A et al. (1999 , Mar). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol*.

* Kujumgiev A, e. a. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol*.

* laboratoire ladrome. (s.d.). BAUME À LÈVRES À LA PROPOLIS BIO. *Sens nature* .

* Lacaz, C. e. (2002). *Tratado de Micologia Médica*. Rio de Janeiro: Sarvier.

* Larijani BHR. (2008). Overview of diabetic foot; novel treatments in diabetic foot ulcer. *DARU J Phar Sci*.

* Laura. (2015, Janvier 04). Composition of propolis. *heal yourself* .

* le CODEX ALIMENTARIUS (FAO-OMS). (s.d.). *PROJET DE NORME RÉVISÉE POUR LE MIEL* .

* *Le grand Larousse de la langue française*. (1973).

* Lee J, L. Y. (2005). Formulation of microemulsion system for transdermal delivery of aceclofenac. *Arch pharm Res* , 28 (9).

* Lichtman, A. B. (1992.). "Innate immunity," in *Basic immunology. Functions and disorders of the immune system*, Saunders. Elsevier, .

* Lotfy M, B. G. (2006). Combined use of honey, bee propolis and myrrh in healing a deep, infected wound in a patient with diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*. 63:171–184.

* M D Mossalayi et al. (2014, sep 20). Grape polyphenols and propolis mixture inhibits inflammatory mediator release from human leukocytes and reduces clinical scores in experimental arthritis.

*M.Biri. *Tout savoir sur les abeilles et apiculture*. De Vecchi 7ème édition.

*

*M.Rybojad. (2012, 08). Atopic dermatitis. ELSEVIER.

*Machado J.L., A. A. (2012). Brazilian green propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. Evid Based Complement Alternat Med.

*Manfred et Nicol MOLL. (1998). Additifs alimentaires, 2ème Edition,. DUNOD, pages 20 à 29.

- *Marcelo Franchin et al. (2012). Geopropolis from *Melipona scutellaris* decreases the mechanical inflammatory hypernociception by inhibiting the production of IL-1 β and TNF- α . *Journal of Ethnopharmacology* .
- *Marcucci M. (1995). .Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 26:83–99.
- *Martin RS, P. E. (2002 Mar). Effect of commercial ethanol propolis extract on the in vitro growth of *Candida albicans* collected from HIV-seropositive and HIV-Seronegative Brazilian patients with oral candidiasis. *Oral Sci.*;44(1):41-8.
- *MARTINI, M.-C. (2003). Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie. Paris : Editions médicales internationales, .401p.
- *Maruta H., H. H.-b. (2020). Potential Therapeutics against COVID-19. *Med Drug Discov.* .
- *MATHIS, A. (1992). *BULLETIN DE L'UNION DES PHYSICIENS Les produits tensio actifs*. Strasbourg: Lycée Jean Rostand 67000.
- *McLennan SV, B. J. (2008). The antiinflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound repair regen*.
- *MELLO, C. B., PETRUS, J. C., & HUBINGER, M. D. (2013). Nanofiltration of Aqueous Propolis Extracts and the Effects of Temperature, Pressure and Ph in the Concentrated Product. *SCPT 1 , 2*.
- *meriem, a. n. (2018/2019). Evaluation de l'effet protecteur de l'extrait éthanolique de la propolis de jijel contre la toxicité rénale aigue du benzopyrene chez la souris. *MEMOIRE DE MASTER . SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE , ALGERIE .*
- *Meziou, T. (2013). *Histologie de la peau*. Tunisie: Faculté de médecine de Sfax (Tunisie).
- *Mickaël, M. B. (2010, 11 30). THESE . *Propriétés et usage médical des produits de la ruche* . LIMOGES, UNIVERSITE DE LIMOGES, FRANCE.
- *Milpied-Homsji, B. (2009). *Progrès en dermato-allergologie*. Bordeaux : John Libbey Eurotext.

*

*Ministère algérien de commerce. (2020). *autorisation préalable à l'importation des produits cosmétique*. consultation en ligne.

Mirzoeva et al. (1997). Antimicrobial action of propolis and its components, the effects on growth membrane potential and motility of bacteria . *Microbiol Res*.

*Miyares C, H. I. (1988). Clinical trial with a preparation based on propolis « popolisina » in human giardiasis. *Acta Gastroenterol Latinoam*.

*Mozhgan Afkhamizadeha, R. A. (2018). La propolis topique améliore la cicatrisation des plaies chez les patients souffrant d'un ulcère du pied diabétique : un essai contrôlé randomisé. *Natural Product Research* , 5.

*Nantenaina, R. F. (2019, 08 10). *FORMULATION DES BAUMES CICATRISANTS A LEVRES ET POUR LE CORPS* .

*Nazife Eroglu, S. A. (2016). AMINO ACID AND VITAMIN CONTENT OF PROPOLIS COLLECTED BY native caucasian honeybee. *apicultural science* , 10.

*Nicola Bradbear. (2011). *Le role de l'abeille dans le developpement rural*. rome: organisation des nations unies.

*Nlandu Roger Ngatu a, T. S. (2011). Efficacité antifongique des extraits de propolis verte et du miel brésilien sur *Tinea capitis* et *Tinea versicolor*. *ELSEVIER* , 14.

*Nolkemper S, e. a. (2010, feb). Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine*.

*Nolkemper S. et al, .. (2010). Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. . . *Phytomedicine*.

*Noro T, O. Y. (1983). Inhibition of adenosine deaminase activity of aortic endothelial cells by selected flavonoids. *Chem. pharm. Bull* , 31.

*NUNES, L. C., GALINDO, A. B., DEUS, A. S., RUFINO, D. A., & RANDAU, K. P. (2009).

Variabilidade sazonal dos constituintes da própolis vermelha e bioatividade em *Artemia salina*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* , 19.

- *Nuray Sahinle, O. K. (2005). Natural product propolis: chemical composition. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters* , 7.
- *Okhale S. E., N. C. (2020). Bee propolis: Production optimization and applications in Nigeria. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy* .
- *Oliveira, A. S. (2006). Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101, 493–497.
- *OUADDAR, T. (2019, Juillet). ETUDE DES PROPRIETES EMULSIFIANTES DE MELANGES DE TENSIOACTIFS Vis-à-vis D’HUILES UTILISEES EN COSMETOLOGIE. *Mémoire de fin d’études en vue de l’obtention d’un diplôme de Master en Chimie Pharmaceutique* . Tizi-Ouzou, Département de Chimie, algérie: Université Mouloud Mammeri.
- *OULDAMER, H. A. (2016, 06 22). Contribution à l’étude des effets antioxydants d’extrait éthanolique de propolis de la Wilaya de Sétif. Bouira , Département de Génie des Procédés , algérie: Université A. M. OULHADJ - Bouira .
- *Ozcan M. et al. (2004). Inhibition of *Aspergillus parasiticus* NRRL 2999 by pollen and propolis extracts. *J Med Food*.
- *Pagliarone AC, e. a. (2009). Propolis effects on pro-inflammatory cytokine production and toll-like receptor 2 and 4 expression in stressed mice. *Int Immunopharmacol* .
- *Paintz M., M. J. (1979). *On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents*. *Pharmazie*. 1979 , pp. n 34(12), p. 839-41.
- *Park et al. (1998). Antimicrobial activity of propolis on oral micro-organisms. *Curr Microbiol*.
- *Paulino N. et al. (2006, Aug). Evaluation of the analgesic and anti-inflammatory effects of a Brazilian green propolis. *Planta Med*.
- *Pavilonis A, e. a. (2008). Antimicrobial activity of soft and purified propolis extracts. *Medicina (Kaunas)*.
- *PEPIN, A. (s.d.). *Savoir créer un onguent à partir de macérations huileuses*. Récupéré sur tisane et jardin: <https://tisane-et-jardin.com/>

*

*Pessel Freddy. (2013). *Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels*. Université de Paris: Thèse de doctorat en chimie organique.

Pineros A.R., d. L. (2020). Green propolis increases myeloid suppressor cells and CD4(+)Foxp3(+) cells and reduces Th2 inflammation in the lungs after allergen exposure. *J Ethnopharmacol*. *J Ethnopharmacol*.

*Porro, A. e. (1997). Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Mycopathologia* .

*Potier, F. (2014, 06 03). La propolis, propriétés et intérêt thérapeutique. *Sciences pharmaceutiques: UNIVERSITE DE LORRAINE*.

*Poulain, F. (s.d.). *Archives Larousse*.

*Prost-Squarcioni, C. (2006, FEB 15). *Med Sci (Paris). Histologie de la peau et des follicules pileux* . paris, france .

*PROTAT, M. (2016, 10 21). Formation d'émulsions multiples stimulables en une seule étape d'émulsification : effet du sel et évolution vers des architectures biocompatibles . *THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE* . PHYSICO-CHIMIE DES POLYMERES .

*RACZ ALEXIA. (2018, 10 09). *THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. Comment favoriser la pénétration des actifs cosmétiques : de la formulation galénique à la cosmétique instrumentale* . TOULOUSE, UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER, FRANCE: FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES.

*RAHMOUNI ISSAM, M. (2016). FORMULATION D'UNE EMULSION A BASE D'HUILE D'ARGAN EN UTILISANT UN PLAN DEMELANGE. *THESE Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie* . RABAT, FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT: UNIVERSITE MOHAMMED V-.

*Ramadan MF, A.-G. A. (2012). Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: a review. *Funct Foods*.

*RAMANAUSKIENE et al. (2011). Propolis oil extract: quality analysis and evaluation of its antimicrobial activity. *Natural Product Research* , 25.

*RAMANAUSKIENE, K., & INKENIENE. ((2011)). Propolis oil extract: quality analysis and evaluation of its antimicrobial activity. *Natural Product Research* , 25 .

*RAMANAUSKIENE, K., INKENIENE, A., PETRIKAITE, V., & BRIEDIS, V. (2013). Total Phenolic Content and Antimicrobial Activity of Different Lithuanian Propolis Solutions. *eCam* .

*

Rhee YS, C. J. (2011). Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsions. *Int J pharm* , 222 (1-2).

*S. D. Sokeng, J. K. (2013.). "Acute and chronic anti-inflammatory effects of the aqueous extract of *Acacia nilotica* (L.) Del.(Fabaceae) pods," *Academia Journal of Medicinal Medicinal*.

Sanchis-Gomar F., L. C.-Q. (2019). Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease.

*SANGALLI, A. (1990). *Propolis, Ape nostra amica*.

*santos, v. R. (2012). *Alternative medecine*.

*Sawaya, A. P. (2002). Comparative study of in vitro methods used to analyse the activity of propolis extracts with different compositions against species of *Candida*. . *Lett Appl Microbiologia*.

*Scazzocchio F et al. (2006). Multifactorial aspects of anti microbial activity of propolis. . *Microbiol Res*.

*Scheller S, G. G. (1988). The ability of ethanol extract of propolis to stimulate plaque formation in immunized mouse spleen cells. *Pharmacol Res Commun* 1988;20:323-8.

*scientifiques de l'Académie des sciences et des technologies du viétnam. (2020). Copération dans l'analyse phytochimique de la propolis vietnamienne. *Le courrier du vietnam* , 1.

*Sekiou O., O. I. (2020). In-silico identification of potent inhibitors of COVID-19 main protease (Mpro) and Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from natural products. . *ChemRxiv*.

*Sélestin Dongmo Sokeng et al. (2020). Anti-Inflammatory and Analgesic Effect of Arachic Acid Ethyl Ester Isolated from Propolis. *Hindawi* .

*Serkedjieva J. et al. (1992). Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids). *J Nat Prod*.

*

*Setti L., K. M. (2020). FDG-PET/CT findings highly suspicious for COVID-19 in an Italian case series of asymptomatic patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.

Séverine Boisard. (2014, 12 10). Caractérisation chimique et valorisation biologique d'extraits de propolis. *thèse de doctorat*. venam, ANGERS.

*Sforcin JM, O. R. (2005). Effect of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. *J Ethnopharmacol*.

*SFORCIN, J. M. (2013). *POTENCIAL DA PRÓPOLIS PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVAS DROGAS*. São Paulo: editora UNESP digital.

*Shimizu K., A. H. (2004). Antioxydative bioavailability of artepillin C in Brazilian propolis *Arch. Biochem. Biophys*.

*Shimizu T., e. a. (2008). Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antivir Chem Chemother*.

*Shimizu T., T. Y. (2011). Efficacy of Brazilian Propolis against Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Mice and Their Modes of Antiherpetic Efficacies. *Evid Based Complement Alternat Med*. .

*Shimizu T.et al. (2011). Efficacy of Brazilian Propolis against Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Mice and Their Modes of Antiherpetic Efficacies. *Evid Based Complement Alternat Med*.

*Shota Miyata, Y. O.-8. (2014). Stimulatory Effect of Brazilian Propolis on Hair Growth through Proliferation of Keratinocytes in Mice. *journal of agriculturAL and food chemistry* , 8.

*Shuai Huang, C.-P. Z.-L. (2014). Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules* , 23.

*Song Y, Y. M. (2010). Compound oil-in-water vaccine adjuvant and its preparation method. *Faming Zhuanli Shenqing* .

*Sosa et al. ((1997)). Preliminary investigation on the anti-inflammatory and anti-microbial activities of propolis. *Pharmaceut Pharmacol Lett*.

*

*Souaad, e. (2003). les emulsions donneés theorique et apport des diagrammes ternaires a leur formulation. rabat : s.n.,.

*Stebbing J., P. A. (2020). COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. . Lancet Infect Dis. .

Stefan Bogdanov, M. S. (2016). *The propolis book*.

*Sy LB, W. Y. (2006). Propolis extracts exhibit an immunoregulatory activity in an OVA-sensitized airway inflammatory animal model. Int Immunopharmacol.

*Thierry Noumo Ngangmou. (2012). *Influence de la fermentation par Lactobacillus plantarum A6 sur la composition chimique et la qualité nutritionnelle des poudres de feuilles de Moringa oleifera Lam*. THE UNIVERSITY OF BAMENDA.

*TIKHONOV et al. (1998). *Theory and practice of the production of medical preparations on the basis of propolis (in Russian)* 379pp. Osnova Harkov.

*TUAREZ, E. A. (2010, 03 23). THESE Présentée en vue d'obtenir le titre de DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE. *EMULSIONS INVERSES TRES CONCENTREES FORMULATION, COMPORTEMENT RHEOLOGIQUE ET MODELISATION* . LORRAINE, INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE.

*Usia, T., Banskota, A., Tezuka, Y., Midorikawa, K., Matsushige, K., & Kadota, S. (2002). Constituents of Chinese propolis and their antiproliferative activities. *J nat prod* , 65, 673676.

*Vardeny O., M. M. (2020). Applying the Lessons of Influenza to COVID-19 During a Time of Uncertainty. . *Circulation*. 2020;141(21):1667–1669. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

*Vardhan S., S. S. (2020). Searching inhibitors for three important proteins of COVID-19 through molecular docking studies. . arXiv.

*Vynograd N, V. I. (2000). A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine*. Mar;7:1–6.

*Wan Y., S. J. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*.

*

*Wang D., H. B. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. . JAMA. .

*Wang R, X. Y. (2007). Immunological enhancement and application of propolis. Zhongguo Xumu Shouyi .

Wehrlé, P. (2007). pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique. paris : S.n., .

*Wenqiang Yang, X. C. (2020). Advances in Pharmacological Activities of terpenoids. *Natural Product Communications* , 1-13.

*Xu BH, e. a. (2006, Dec). An in vitro test of propolis against *Trichomonas vaginalis*.

*Xu F, H. Z. (2007). Recent advances in the mechanisms and application of immunoadjuvants. Zhongguo Shouyi Kexue 2007.

*Xu J.W., I. K. (2005). Downregulation of Rac1 activation by caffeic acid in aortic smooth muscle cells. Life Sci. .

*Y., D. (2008). La Propolis. Editions Dangles.

*Yang H., D. Y. (2011). Antioxidant compounds from propolis collected in Anhui, China *Molecules* .

*Yan-Zhen Zheng¹, G. D.-F.-C. (2017, 08 08). *Antioxidant Activity of Quercetin and Its Glucosides from Propolis: A Theoretical Study*. Récupéré sur scientific reports: www.nature.com/scientificreports

*Zegane, A. (2011). *synthèse et propriétés biologiques de nouveaux flavonoides à base saccharidique*. Université d'Oran: thèse pour obtention du diplome de magister en chimie.

Annexe I

PROPOLIS POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

La drogue Propolis est constituée par la propolis, substance récoltée dans les ruches d'*Apis mellifica* L.

DESCRIPTION DE LA DROGUE

Les abeilles récoltent sur les bourgeons et l'écorce de nombreux arbres une substance résineuse qu'elles mélangent avec de la cire pour créer la propolis et qu'elles utilisent pour boucher, consolider, climatiser et aseptiser la ruche.

La propolis est une substance résineuse d'aspect hétérogène, solide et friable à froid, devenant molle au-dessus de 30 °C. Elle fond vers 60-70 °C.

Sa couleur est très variable : du jaune clair au noir en passant par tous les intermédiaires de brun.

Elle possède une odeur aromatique qui varie selon la provenance : en général, odeur de miel, de cire à laquelle s'ajoute selon l'origine celle des bourgeons visités.

IDENTIFICATION

La drogue présente les caractères macroscopiques précédemment décrits.

SOUCHE

La teinture mère de Propolis est préparée à la teneur en éthanol de 90 pour cent V/V, à partir de la propolis, selon la technique générale de préparation des teintures mères (voir la monographie *Préparations homéopathiques (1038)* et la Précision complémentaire de l'Autorité française de Pharmacopée).

CARACTÈRES

Aspect : liquide de couleur brun ambré à brun-rouge.

IDENTIFICATION

A. À 1 mL de la teinture mère de Propolis, ajoutez 1 mL d'eau R. Il se produit un trouble laiteux.

B. À 1 mL de la teinture mère de Propolis, ajoutez 1 mL d'eau R et 0,1 mL de la *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration marron très foncé.

ESSAI

Éthanol (2.9.10) : 85,0 pour cent V/V à 95,0 pour cent V/V.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Résidu sec (2.8.16) : au minimum 4,0 pour cent *m/m*.

Chromatographie. Opérez par chromatographie sur couche mince (2.2.27) en utilisant des plaques au gel de silice G R.

Solution à examiner. Teinture mère de Propolis à examiner.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acide caféique R* dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chrysine R* dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes de 10 mm, 5 µL de la solution à examiner et 10 µL de chacune des solutions témoins. Développez sur un parcours de 15 cm avec la phase supérieure d'un mélange de 10 volumes d'*acide acétique dilué R*, de 50 volumes d'*éther R* et de 50 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande de fluorescence bleue de R_f voisin de 0,20 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et une bande de fluorescence brun-violet foncé de R_f voisin de 0,55 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). Il présente également une bande de fluorescence jaune-vert de R_f voisin de 0,10, 2 bandes de fluorescence bleue de R_f voisin 0,35 et 0,40, une bande de fluorescence jaune-vert de R_f voisin de 0,60 et une bande de fluorescence bleue de R_f voisin de 0,65. Pulvérisez une *solution de diphénylborate d'aminoéthanol R* à 10 g/L dans le *méthanol R*. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande de fluorescence verte de R_f voisin de 0,20 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et une bande de fluorescence jaune de R_f voisin de 0,55 semblable quant à sa position et sa fluorescence à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). Il présente également une bande de fluorescence verte de R_f voisin de 0,10 et une bande de fluorescence vert-jaune de R_f voisin de 0,40.

Procédez à une deuxième chromatographie. Déposez 5 µL de la solution à examiner. Développez dans les mêmes conditions. Pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 10 pour cent *m/V* dans la solution d'*aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour. Le chromatogramme présente une bande bleue de R_f voisin de 0,20, 3 à 4 bandes bleues de R_f compris entre 0,35 et 0,55, une bande rose de R_f voisin de 0,60, une bande bleue surmontée d'une bande rose de R_f voisin de 0,65 et une bande rose de R_f voisin de 0,75.

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française 1993

Annexe II

ANNEXE II : La réglementation cosmétique algérienne selon le journal officiel.

6 Jomada El Oula 1431
21 avril 2010

JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 26

5

D E C R E T S

Décret exécutif n° 10-113 du 3 Jomada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 modifiant la répartition par secteur des dépenses d'équipement de l'Etat pour 2010.

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre des finances,

Vu la Constitution, notamment ses articles 85-3° et 125 (alinéa 2) ;

Vu la loi n° 84-17 du 7 juillet 1984, modifiée et complétée, relative aux lois de finances ;

Vu la loi n° 09-09 du 13 Moharram 1431 correspondant au 30 décembre 2009 portant loi de finances pour 2010 ;

Vu le décret exécutif n° 98-227 du 19 Rabie El Aouel 1419 correspondant au 13 juillet 1998, modifié et complété, relatif aux dépenses d'équipement de l'Etat ;

Après approbation du Président de la République ;

Décrète :

Article 1er. — Il est annulé, sur l'exercice 2010, un crédit de paiement de deux cent millions de dinars (200.000.000 DA) et une autorisation de programme de deux cent millions de dinars (200.000.000 DA) applicables aux dépenses à caractère définitif (prévus par la loi n° 09-09 du 13 Moharram 1431 correspondant au 30 décembre 2009 portant loi de finances pour 2010) conformément au tableau "A" annexé au présent décret.

Art. 2. — Il est ouvert, sur l'exercice 2010, un crédit de paiement de deux cent millions de dinars (200.000.000 DA) et une autorisation de programme de deux cent millions de dinars (200.000.000 DA) applicables aux dépenses à caractère définitif (prévus par la loi n° 09-09 du 13 Moharram 1431 correspondant au 30 décembre 2009 portant loi de finances pour 2010) conformément au tableau "B" annexé au présent décret.

Art. 3. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 3 Jomada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010.

Ahmed OUYAHIA.

ANNEXE

Tableau « A » Concours définitifs

(En milliers de DA)

SECTEUR	MONTANTS ANNULES	
	C.P.	A.P.
Provisions pour dépenses imprévues	200.000	200.000
TOTAL	200.000	200.000

Tableau « B » Concours définitifs

(En milliers de DA)

SECTEUR	MONTANTS OUVERTS	
	C.P.	A.P.
Infrastructures économiques et administratives	200.000	200.000
TOTAL	200.000	200.000

Décret exécutif n° 10-114 du 3 Jomada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 modifiant et complétant le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation, sur le marché national, des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Le Premier ministre,

Sur le rapport conjoint du ministre du commerce, du ministre de la santé, de la population et de la réforme hospitalière et du ministre de l'industrie et de la promotion des investissements,

Vu la Constitution, notamment ses articles 85-3° et 125, (alinéa 2) ;

Vu la loi n° 09-03 du 29 Safar 1430 correspondant au 25 février 2009 relative à la protection du consommateur et à la répression des fraudes ;

Vu le décret présidentiel n° 09-128 du 2 Jomada El Oula 1430 correspondant au 27 avril 2009 portant reconduction du Premier ministre dans ses fonctions ;

Vu le décret présidentiel n° 09-129 du 2 Jomada El Oula 1430 correspondant au 27 avril 2009 portant reconduction dans leurs fonctions de membres du Gouvernement ;

Vu le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 définissant les conditions et les modalités de fabrication, de conditionnement, d'importation et de commercialisation sur le marché national des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ;

Vu le décret exécutif n° 05-467 du 8 Dhou El Kaada 1426 correspondant au 10 décembre 2005 fixant les conditions et les modalités de contrôle aux frontières de la conformité des produits importés ;

Après approbation du Président de la République ;

Décrète :

Article 1er. — Le présent décret a pour objet de modifier et de compléter les dispositions du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé.

Art. 2. — Les dispositions de l'article 3 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 3. — Sont considérés comme produits cosmétiques et produits d'hygiène corporelle, tels que définis à l'article 2 ci-dessus, les produits figurant à l'annexe I du présent décret ».

Art. 3. — Les dispositions de l'article 5 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 5. — La liste des substances dont l'utilisation est prohibée dans la composition des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle figure en annexe II de l'original du présent décret ».

Art. 4. — Les dispositions de l'article 6 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 6. — La liste des substances, que les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ne peuvent contenir que dans le respect des restrictions, figure en annexe III de l'original du présent décret ».

Art. 5. — Les dispositions de l'article 7 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 7. — La liste des colorants, que peuvent contenir les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, figure en annexe IV de l'original du présent décret ».

Art. 6. — Les dispositions de l'article 8 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 8. — La liste des agents conservateurs autorisés dans les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle figure en annexe V de l'original du présent décret.

La liste des filtres ultraviolets, que peuvent contenir les produits cosmétiques, figure en annexe VI de l'original du présent décret. »

Art. 7. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997 susvisé, un article 8 bis rédigé comme suit :

« Art. 8 bis. — Les copies des annexes II, III, IV, V, VI, jointes à l'original du présent décret, sont disponibles au niveau des directions régionales du commerce, des directions de wilayas du commerce, du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage et des chambres de commerce et d'industrie ».

Art. 8. — Les dispositions de l'article 13 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 13. — Les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle sont soumis à une autorisation préalable à leur fabrication, conditionnement ou importation, délivrée sur la base d'un dossier adressé aux services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente et comprenant les éléments suivants :

- 1) une copie légalisée de l'extrait du registre de commerce du fabricant, du conditionneur ou de l'importateur du produit ;
- 2) une copie légalisée de l'identifiant fiscal ;
- 3) une copie légalisée des statuts de la société ;
- 4) une copie légalisée de l'attestation de dépôt des comptes sociaux auprès du centre national du registre du commerce ;
- 5) un extrait de rôle apuré ;
- 6) une copie légalisée de l'attestation de mise à jour avec la CNAS et / ou la CASNOS ;
- 7) la dénomination et la désignation du produit en conformité avec l'annexe n° I prévue à l'article 3 du présent décret ;
- 8) l'usage et le mode d'emploi du produit ;
- 9) l'indication de la composition qualitative du produit ainsi que la qualité analytique des matières premières. Les substances chimiques doivent être désignées par leur dénomination usuelle et leur dénomination scientifique, lorsqu'elle existe, ou par leur dénomination commune internationale (DCI) recommandée par l'organisation mondiale de la santé. Les substances d'origine végétale ou animale doivent être désignées par leur dénomination usuelle et accompagnées de l'indication de leur mode d'obtention ;
- 10) les résultats des analyses et des tests effectués sur les matières premières et les produits finis ;
- 11) les résultats des essais effectués et méthodes utilisées en ce qui concerne, notamment, le degré de toxicité cutanée, transcutanée ou muqueuse ;
- 12) le mode d'identification des lots de fabrication ;

- 13) les précautions particulières d'emploi du produit ;
14) le modèle et/ou la maquette de l'étiquetage du produit concerné ;
15) le nom, la fonction, et la qualification professionnelle de la ou des personnes physiques responsables de la fabrication, du conditionnement ou de l'importation et des contrôles de conformité ».

Art. 9. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, un *article 13 bis* rédigé comme suit :

« *Art. 13. bis* — L'autorisation préalable, visée à l'article 13 du présent décret, est délivrée par le ministre du commerce après avis de la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage ».

Art. 10. — Les dispositions de l'article 14 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« *Art. 14.* — La demande d'autorisation préalable à la fabrication, au conditionnement, et à l'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle prévue par les dispositions du présent décret, est adressée, par voie postale ou déposée par l'intervenant concerné, à la direction de wilaya du commerce territorialement compétente.

La transmission de cette demande par voie postale doit se faire sous pli recommandé avec accusé de réception.

Dans le cas où cette demande est déposée directement, un récépissé de dépôt est délivré à l'intervenant.

Le récépissé de dépôt ou l'accusé de réception ne peuvent, en aucun cas, valoir autorisation préalable.

Les dossiers relatifs aux demandes d'autorisation préalable, prévues par les dispositions du présent décret, sont transmis, après vérification de leur recevabilité, par la direction de wilaya du commerce, à la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage, pour examen et avis ».

Art. 11. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, les *articles 14 bis et 14 ter* rédigés comme suit :

« *Art. 14. bis* — Dans un délai de quarante-cinq (45) jours, à compter de la date de délivrance du récépissé de dépôt de la demande d'autorisation préalable, le ministre chargé du commerce notifie, selon le cas, à l'intervenant, soit :

— la décision d'autorisation préalable de fabrication, de conditionnement, d'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle, ou

— la décision motivée du refus de l'autorisation préalable de fabrication, de conditionnement, d'importation des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle.

Le délai de quarante-cinq (45) jours peut être prorogé, en cas de nécessité, d'une nouvelle période n'excédant pas quinze (15) jours ».

« *Art. 14. ter* — Lorsque l'un des éléments pour lesquels l'autorisation préalable a été délivrée vient à faire défaut, une mise en demeure écrite est adressée par les services de la direction de wilaya du commerce territorialement compétente à l'intervenant concerné, l'invitant à se conformer aux dispositions de la législation et de la réglementation en vigueur, dans un délai d'un (1) mois à compter de la date de notification, faute de quoi, celle-ci lui est retirée dans les mêmes formes ».

Art. 12. — Les dispositions de l'article 17 du décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, sont modifiées et complétées comme suit :

« *Art. 17.* — Toute modification apportée à la formule de fabrication doit faire l'objet d'une autorisation préalable délivrée dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus ».

Art. 13. — Il est inséré dans le décret exécutif n° 97-37 du 5 Ramadhan 1417 correspondant au 14 janvier 1997, susvisé, un *article 18 bis* rédigé comme suit :

« *Art. 18. bis* — L'autorisation préalable, prévue à l'article 13 ci-dessus, doit être présentée lors de tout contrôle effectué par les agents de contrôle habilités par la loi, faute de quoi, l'intervenant concerné s'expose aux sanctions prévues par la législation et la réglementation en vigueur ».

Art. 14. — Le présent décret sera publié au *Journal officiel* de la République algérienne démocratique et populaire.

Fait à Alger, le 3 Joumada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010.

Ahmed OUYAHIA

ANNEXE I

**LISTE INDICATIVE PAR CATEGORIE DE
PRODUITS COSMETIQUES ET D'HYGIENE
CORPORELLE**

- produits antirides ;
- produits permettant de blanchir la peau ;
- préparations pour bains et douches (sels, mousses, huiles, gels...) ;
- produits de bronzage sans soleil ;
- produits de coiffage (lotions, laques et brillantines) ;
- crèmes, émulsions, lotions, gels et huiles pour la peau (les mains, le visage, les pieds...) ;
- dépilatoires ;

- déodorants et antisudoraux ;
- produits d'entretien pour la chevelure (lotions, crèmes et huiles) ;
- fonds de teint (liquides, pâtes et poudres) ;
- masques de beauté, à l'exclusion des produits d'abrasion superficielle de la peau par voie chimique ;
- poudres pour maquillage, poudres à appliquer après le bain, poudres pour l'hygiène corporelle et autres poudres similaires ;
- produits de maquillage et de démaquillage du visage et des yeux ;
- produits de mise en plis ;
- produits de nettoyage (lotions, poudres, shampoings et après-shampoings) ;
- produits pour l'ondulation, le défrisage et la fixation ;
- parfums, eaux de toilette et eaux de Cologne ;
- produits pour le rasage (savons, crèmes, mousses, lotions...) ;
- produits de soins capillaires ;
- produits pour les soins dentaires et buccaux ;
- produits pour les soins intimes externes ;
- produits pour les soins et le maquillage des ongles ;
- produits solaires ;
- teintures capillaires et décolorantes ;
- produits destinés à être appliqués sur les lèvres ;
- savons de toilette, de beauté, de parfumerie, déodorants ;
- couches bébés et adultes ;
- serviettes et tampons hygiéniques ;
- lingettes et serviettes à démaquiller ;
- mouchoirs en papiers parfumés et tout autre article similaire imbibé (humide, humidifié, trempé, humecté...).

-----★-----

Décret exécutif n° 10-115 du 3 Jomada El Oula 1431 correspondant au 18 avril 2010 relatif aux parcs des véhicules administratifs affectés aux services de l'Etat, des collectivités locales, des établissements publics à caractère administratif et aux institutions et organismes publics financés totalement sur le budget de l'Etat.

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre des finances ;

Vu la Constitution, notamment ses articles 85-3° et 125 (alinéa 2) ;

Vu la loi n° 84-17 du 7 juillet 1984, modifiée et complétée, relative aux lois de finances ;

Vu la loi n° 90-21 du 15 août 1990, modifiée et complétée, relative à la comptabilité publique ;

Vu la loi n° 90-30 du 1er décembre 1990, modifiée et complétée, portant loi domaniale ;

Vu la loi n° 01-14 du 29 Jomada El Oula 1422 correspondant au 19 août 2001, modifiée et complétée, relative à l'organisation, la sécurité et la police de la circulation routière ;

Vu le décret n° 68-29 du 1er février 1968 relatif aux compétences en matière de responsabilité civile de l'Etat ;

Vu le décret présidentiel n° 90-225 du 25 juillet 1990, modifié, fixant la liste des fonctions supérieures de l'Etat au titre de la Présidence de la République ;

Vu le décret présidentiel n° 02-250 du 13 Jomada El Oula 1423 correspondant au 24 juillet 2002, modifié et complété, portant réglementation des marchés publics ;

Vu le décret présidentiel n° 09-128 du 2 Jomada El Oula 1430 correspondant au 27 avril 2009 portant reconduction du Premier ministre dans ses fonctions ;

Vu le décret présidentiel n° 09-129 du 2 Jomada El Oula 1430 correspondant au 27 avril 2009 portant reconduction dans leurs fonctions de membres du Gouvernement ;

Vu le décret exécutif n° 90-226 du 25 juillet 1990, modifié, fixant les droits et obligations des travailleurs exerçant des fonctions supérieures de l'Etat ;

Vu le décret exécutif n° 90-227 du 25 juillet 1990, modifié, fixant la liste des fonctions supérieures de l'Etat au titre de l'administration, des institutions et organismes publics ;

Vu le décret exécutif n° 91-454 du 23 novembre 1991, modifié et complété, fixant les conditions et modalités d'administration et de gestion des biens du domaine privé et public de l'Etat ;

Vu le décret exécutif n° 91-455 du 23 novembre 1991 relatif à l'inventaire des biens du domaine national ;

Vu le décret exécutif n° 03-178 du 13 Safar 1424 correspondant au 15 avril 2003 fixant les conditions d'acquisition et d'utilisation de véhicule personnel pour les besoins de service ;

Vu le décret exécutif n° 03-223 du 9 Rabie El Aouel 1424 correspondant au 10 juin 2003 relatif à l'organisation du contrôle technique des véhicules automobiles et les modalités de son exercice ;

Après approbation du Président de la République ;

Décrète :

Article 1er. — Le présent décret a pour objet de définir les parcs des véhicules administratifs et de fixer les règles de leur constitution ainsi que les conditions d'acquisition, d'affectation, de gestion, d'utilisation, d'entretien et de réforme des véhicules administratifs relevant des services de l'Etat, des collectivités locales, des établissements publics à caractère administratif et des institutions et organismes publics financés totalement sur le budget de l'Etat.

Annexe III

Questionnaire

Volontaire N°

Ce questionnaire est destiné aux volontaires ayant testé un produit dermocosmétique naturel à la propolis dans le cadre d'une recherche scientifique.

Produit testé : Crème à la propolis Onguent à la propolis Baume à lèvres

Nom et Prénom :

Profession :

Age :

Contact :

Affection cutanée de type :

Diagnostiquée par :

Facteur déclenchant :

Produits détergents Produits cosmétiques Stress autre :

Allergie aux produits de la ruche : oui Non Autre :

Autres pathologies sous-jacentes :

Traitements pris :

Observations :

Aspect : homogène non homogène

Texture : bonne non adaptée à la peau

Absorption par la peau : bonne modérée faible

Odeur : agréable désagréable

Test de tolérance aux produits cosmétiques : Irritation Pas d'irritation

Effet observé :

Durée d'application du produit testé :

Autres observations concernant le produit :