



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE de l'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عبد الحميد بن باديس مستغانم
UNIVERSITE ABDELHAMID IBN BADIS MOSTAGANEM
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE & DE LA VIE



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

THESE DE DOCTORAT LMD 3^{ème} Cycle
DOMAINE : Sciences de la Nature et de la Vie
FILIERE : Sciences Biologiques
SPECIALITE : Pharmacologie Expérimentale

THEME

**Evaluation de l'effet Antioxydant, anti ulcère,
antidiabétique et cicatrisant du Miel et de la Propolis du
sud Algérien « Étude *in vivo* »**

Présenté par :
Melle **Taleb Rabia El Adaouia**

Devant le jury :

Président :	Pr Chibani Abdelwaheb	Univ Mostaganem
Rapporteur :	Pr Djebli Noureddine	Univ Mostaganem
Examineur :	Pr Sahraoui Tewfik	Univ Oran 1
Examineur :	Pr Kacem Brahim	ENS Mostaganem

Année universitaire 2020-2021

Laboratoire de pharmacognosie & Api-phytothérapie

Remerciement

Je rends grâce à Allah le créateur, le tout puissant, le tout miséricordieux, le très miséricordieux.

Merci de m'avoir donnée la vie, la santé, le courage, la force et l'opportunité d'effectuer ce travail.

Je tiens à remercier :

Monsieur **Chibani Abdelwaheb**, professeur de l'université de Mostaganem, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Sensibles à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, je vous adresse mes sincères remerciements.

Monsieur **Sahraoui Tewfik**, professeur de l'université Oran 1 de m'avoir accepté d'examiner ce travail. Je vous suis très reconnaissante de votre présence. Veuillez, monsieur accepter mes sincères remerciements.

Monsieur **Kacem Brahim**, professeur de l'école normale supérieure (ENS) de Mostaganem, c'est un plaisir pour moi que vous ayez accepté de participer à l'amélioration de la qualité de ce travail. Veuillez agréer monsieur mes sincères remerciements.

Mon directeur de thèse Monsieur **Djebli Noureddine**, professeur au département de Biologie, de l'université de Mostaganem de diriger ce travail. Un grand merci pour vos conseils précieux, votre orientation, votre sympathie, votre gentillesse, votre confiance, votre patience et votre disponibilité que vous avez manifestés à mon égard tout au long de mon travail. Vous avez été un exemple pour moi par votre modestie, votre rigueur au travail et votre souci du travail. Je vous prie d'agréer mon respect et mes sincères reconnaissances.

Madame **Sevgi Kolayli**, professeur au Département de Chimie, de l'université technique de Trabzon, Turquie, Madame **Zehra Can**, Associates Professeur à l'école des sciences appliquées de l'université de Bayburt, turque et monsieur **Huseyin Sahin**, professeur à l'école de Macka professionnel de de Trabzon-Turque, d'avoir participé dans ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A mes collègues **Chenini Hadjer** et **Medjahed Wahiba** et tous les membres du laboratoire de pharmacognosie et api-phytothérapie, université de Mostaganem, pour vos aide, gentillesse. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

Je tiens à remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédier ce modeste travail :

À mon bien-aimé et mon prophète Mohammad que la bénédiction et la paix d'Allah soient sur lui, sa famille et tous ses compagnons.

A mes chers parent, grâce à vos soutient, vos conseils, vos orientations, vos aide vos amour, vos inquiétudes, vos sacrifices, vos encouragements et vos prières que j'arrive là.

Espérant que je suis à la hauteur de vos pensées. Que dieu vous donne de la santé et vous protège pour nous.

A mes chers frères «Youssef, Lamine et Younes», grâce à vos soutient, vos conseils, vos aide, vos amour, vos inquiétudes, vos sacrifices, vos encouragements. Vous êtes mon bras droit et mon soutien dans cette vie. Je vous souhaite plus de succès, de chance et du bonheur ainsi que de toutes les belles choses qui vous rendent heureux dans cette vie. Que dieu vous protège pour nous.

A mon cher oncle « Attia » et sa chère femme, merci infiniment pour vos aide, vos encouragements, vos appui et vos inquiétudes. Je vous souhaite plus de succès, de santé, de chance et du bonheur ainsi qu'à vos enfants. Que dieu vous protège pour nous.

A mes chères cousines « Samira, Zahra», merci de m'encourager, de me soutenir et d'être à mes côtés dans les moments difficiles. Je vous souhaite plus de progrès, de bonheur et de santé dans la vie.

A la femme de mon frère, merci pour ton aide et ton amour, Je ne te souhaite que du succès, de santé et du bonheur. Que dieu te protège pour nous.

A ma grande mère «Yemma », merci pour ton aide, tes conseils, tes inquiétudes et ton amour. Je vous souhaite plus de santé et bonheur. Que dieu te protège pour nous.

A Fadhila et monsieur Afif, merci pour vos gentilleses et vos aides. Je ne vous souhaite que de chance et du bonheur ainsi qu'à vos enfants. Que dieu vous protège pour nous.

A mes chères amies « Karima, Malika», merci pour les bons moments passées ensemble. Je vous souhaite toutes les belles choses qui vous rendent heureux dans cette vie.

A toute ma famille et à tous ceux que j'aime.

Table des matières

- Résumé
- Liste des tableaux
- Liste des figures
- liste des abréviations
- Introduction générale

Première Partie : *Le Miel*

Synthèse bibliographique

1. Définition	05
2. Historique.....	05
3. Classification.....	06
3.1. Issue du nectar	06
3.2. Issue du miellat.....	06
4. Composition chimique	07
4.1. Glucides.....	08
4.1.1. Rapport fructose/glucose.....	09
4.2. Teneur en eau	10
4.3. Protides.....	10
4.4. Lipides.....	10
4.5. Acides organique.....	11
4.6. Minéraux et les oligo-éléments.....	11
4.7. Enzymes	12
4.8. Vitamines	12
4.9. Composées phénoliques.....	12
4.10. Pigments.....	13
4.11. Composés volatile	13
5. Caractère physicochimique	13
5.1. Activité en eau.....	13
5.2. Acidité et le pH.....	14
5.3. Densité et viscosité	14
5.4. Brix et Conductivité électrique	15
5.5. Couleur.....	15

5.6. Hydroxyméthyl-Furfural (HMF).....	15
6. Conservation et Sécurité à prendre en compte.....	16
A. Pasteurisation.....	16
B. Irradiation aux rayons γ	17
C. Microfiltration.....	17
7. Propriétés thérapeutiques du miel.....	17
7.1. Action énergétique et nutritionnelle.....	17
7.2. Action anti-inflammatoire.....	18
7.3. Action immunostimulatrice.....	18
7.4. Action antibactérienne.....	18
7.5. Action antivirale.....	19
7.6. Action antifongique.....	19
7.7. Action anticancéreuse	19

Partie expérimentale

Matériels et Méthodes

1. Échantillonnage	21
2. Analyses physico-chimiques du miel.....	22
2.1. Teneur en eau	22
2.2. Conductivité électrique	22
2.3. Pouvoir rotatoire	22
2.4. Mesure du pH.....	22
2.5. Matière sèche (Degré Brix)	22
2.6. Proline.....	22
3. Spectre des sucres	22
4 Analyse des composés phénoliques par RP-HPLC-UV.....	23
5. Détermination de la teneur en polyphénols totaux.....	23
6. Détermination de la teneur en flavonoïdes	23
7. Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante	24
7.1. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power).....	24
7.2. Méthode de piégeage du radical libre DPPH.....	24
8. Evaluation des activités biologiques étudiées <i>in vivo</i>	24
8.1. Animaux d'expérimentation.....	24
8.2. Test de toxicité	25

8.3. Evaluation de l'activité antidiabétique	25
8.3.1. Induction du diabète.....	25
8.3.2. Groupes expérimentaux et traitement.....	26
8.3.3. Analyses des quelques paramètres biochimiques.....	26
8.3.4. Étude histologique.....	27
8.3.5. Analyse statistique.....	29
8.4. Evaluation de l'activité cicatrisante	29
8.4.1. Groupes expérimentaux.....	29
A. Groupes diabétiques	29
B. Groupes non diabétiques	30
8.4.2. provocation des plaies	30
8.4.3. Calcul de pourcentage de contraction des plaies.....	31
8.5. Evaluation de l'activité antiulcéreuse	31
8.5.1. Groupes expérimentaux.....	32
8.5.2. Induction d'ulcère	32
8.5.3. Paramètres étudiés pour l'évaluation d'ulcère	32
8.5.3.1. Examen macroscopique d'ulcère gastrique	32
8.5.3.2. Détermination du pH et du volume du suc digestive	33
8.5.3.3. Détermination de l'acidité du suc digestif	33
8.5.4. Étude histologique.....	33

Résultats et Discussion

1. Analyses physicochimiques et spectre des Sucres du miel du Sidr.....	34
2. Profile phénoliques.....	34
3. Détermination des polyphénols totaux, flavonoïdes et activités antioxydantes.....	36
4. Tests de toxicité.....	46
5. Evaluation de l'activité anti diabétique	36
5.1. Évolution de la glycémie.....	36
5.2. Evolution pondérale.....	37
5.3. Consommation d'eau.....	39
5.4. Paramètres biochimiques étudiés après le sacrifice.....	40
A. Bilan lipidique.....	40
B. Bilan hépatique.....	40
C. Bilan rénal.....	41

5.5. Etude histopathologie du pancréas.....	42
6. Evaluation de l'activité cicatrisante.....	44
6.1. Cicatrisation chez les rats diabétiques.....	44
6.2. Cicatrisation chez les rats non diabétiques.....	46
7. évaluation de l'activité antiulcéreuse <i>in vivo</i>	49
7.1. Examen macroscopique de l'estomac.....	49
A. Observation à l'œil nu.....	49
B. Poids des estomacs	50
C. Pourcentage d'ulcère.....	51
D. Pourcentage d'inhibition.....	52
7.2. Détermination du pH et du volume du suc digestive.....	53
A. Volume et pH du suc digestif.....	53
B. Volume et pH du surnageant du suc digestif.....	54
7.3. Détermination de l'acidité du surnageant du suc digestif	55
7.4. Examen microscopique de l'estomac	56
8. Discussion	58
9- Conclusion.....	63

Deuxième Partie : *La Propolis*

Synthèse bibliographique

1. Définition.....	65
2. Aperçu historique.....	65
3. La récolte	66
4. Composition chimique	66
5. Propriété biologiques et pharmacologiques	68
5.1. Propriétés antibactérienne et antifongique.....	68
5.2. Propriétés antivirale	69
5.3. Propriétés antiinflammatoire	69
5.4. Propriétés anti prolifération et Anti cancer	70
5.5. Autres propriétés.....	71

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

1. Échantillonnage	72
2. Détermination de la teneur en polyphénols totaux.....	72
3. Détermination de la teneur en flavonoïdes	72
4. Analyse des composés phénoliques par RP-HPLC-UV.....	73
5. Evaluation de l'activité antioxydante	73
5.1. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power).....	73
5.2. Méthode de piégeage du radical libre DPPH.....	74
6. Test d'inhibition de l' α -amylase.....	74
7. Test d'inhibition de l' α -glucosidase.....	74
8. Evaluation des activités biologiques étudiées <i>in vivo</i>	75
8.1. Animaux d'expérimentation.....	75
8.2. Répartirions des groupes expérimentaux.....	75
8.3. Test de toxicité de l'extrait éthanolique	75
8.4. Détermination de l'effet hypoglycémiant	76
8.5. Détermination de l'effet gastro-protecteur	77

Résultats et Discussion

1. Tests <i>in vitro</i>	79
2. Tests de toxicité.....	81
3. Détermination de l'effet hypoglycémiant de la propolis.....	81
3.1. Effet de la propolis sur l'évolution pondérale.....	81
3.2. Effet de la propolis sur la consommation d'eau.....	82
3.3. Effet de la propolis sur l'évolution glycémique.....	83
3.4. Effet de la propolis sur l'aspect microscopique de quelques organes.....	83
A. Étude histologique du pancréas.....	83
B. Aspect microscopique du foie.....	84
C. Etude histopathologie des reins.....	85
4. Détermination de l'effet gastro-protecteur	86
4.1. Effets de la propolis sur l'aspect macroscopique de l'estomac	86
A. Examinassions des estomacs à l'œil nu.....	86
B. Effet de la propolis sur le poids de l'estomac.....	88
C. Effet de la propolis sur le taux d'ulcération gastrique.....	88

D. Effet de la propolis sur le pourcentage de protection d'ulcération gastrique.....	89
4.2. Effet de la propolis sur l'acidité de l'estomac	90
A. Volume et pH du suc digestif.....	90
B. Volume et pH du surnageant du suc digestif.....	92
C. Effet de la propolis sur l'acidité du surnageant gastrique.....	93
4.3. Effet de la propolis sur l'aspect microscopique de l'estomac.....	94
5. Discussion générale	96
6. Conclusion	102
- Conclusion générale	
- Références bibliographiques	
- Communications et publications scientifiques	
- Annexes	

Résumé

Le miel et la propolis ont été utilisés depuis longtemps en médecine traditionnelle, mais leurs bienfaits pour la santé ont été expliqués au cours des dernières décennies, lorsque le monde scientifique s'est préoccupé de leurs caractères physicochimiques qui montrent leurs qualités et leurs origines.

La présente étude a but de démontrer si le miel et la propolis présenteraient un effet antioxydant, antidiabétique, cicatrisant et antiulcéreux chez les rats. L'analyse des composés phénoliques a été déterminé par l'HPLC et l'activité antioxydante *in vitro* a été déterminé par deux méthodes le piégeage du radical libre (DPPH) et la réduction du fer (FRAP). L'activité antidiabétique a été évaluée chez des rats Wistar rendus diabétique par l'injection de streptozotocine (STZ) pendant 2 mois. La capacité de cicatrisation du miel a été mesurée au niveau des plaies chez des rats diabétique et non diabétique. Pour évaluer le pouvoir antiulcéreux du miel et de la propolis, l'ulcère a été provoqué par une solution ulcérogène (HCl-éthanol) chez des rats Wistar pendant 7 jours.

L'analyse des résultats des paramètres physico-chimiques a montré que le miel du Sidr Algérien répond aux normes internationales. Ce miel est constitué de 37.27% du fructose, 29.23% de glucose et 6.39% de saccharose et une absence totale de maltose. Riche en polyphénols et en flavonoïdes ($47,35 \pm 3,35$ mg GAE/100 g et $1,20 \pm 0,20$ mg QE/100 g, respectivement). Cette richesse en polyphénols a conféré au miel de Sidr une activité antioxydante importante. Le resvératrol, la chryisine, l'acide protocatéchique, l'ester phénylique de l'acide caféique (CAPE) et la rutine étaient les composés phénoliques majeurs détectés par HPLC. L'administration orale du ce miel à raison de 250,500 et 1000 mg/kg pendant 4 semaines dans notre modèle expérimental de diabète a montré un effet hypoglycémiant et conduit à des changements appropriés dans les profils lipidique, hépatique et même dans l'histologie pancréatique. Ce miel a une activité cicatrisante importante chez les rats diabétique et non diabétique. Les résultats macroscopique et histologique ont montré que le miel a un effet gastro-protecteur chez les rats ulcéreux à raison de 1 et 2 g/kg avec un pourcentage de protection d'ulcère très élevé ainsi une inhibition de la sécrétion du suc digestif et une diminution de son acidité.

A propos de la propolis, les résultats de dosage des polyphénols et des flavonoïdes de la propolis était de 102.30 ± 2.28 mg GAE/ml et de 41.61 ± 0.59 mg QUE/ml, respectivement. La capacité antioxydante a également été testée en utilisant le test de FRAP (594.11 ± 6.94 $\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O/ml}$) et de DPPH (0.54 ± 0.05 (mg/ml)). La chryisine et l'ester phénylique de

l'acide caféique étaient les composés phénoliques dominants dans la propolis. Les résultats de l'IC₅₀ pour l' α -amylase ($0,62 \pm 0,00$ g/ml) et la α -glucosidase ($40,40 \pm 0,09$ g/ml) étaient également importantes. Les résultats de traitement de diabète avec les doses de 750, 1500 mg/kg ont montré une diminution de la glycémie et une amélioration architecturale au niveau des tissus pancréatique, hépatique et rénal. Concernant l'effet antiulcéreux, on remarque une gastro-protection macroscopiquement et microscopiquement au niveau de l'estomac chez les rats traités (500 et 1000 mg/kg). Une inhibition de la sécrétion du suc digestif et une diminution de son acidité.

En conclure que le miel et la propolis étudiés ont des activités antioxydantes, antiulcéreuses et antidiabétiques ainsi une activité cicatrisante du miel

Mots clés : miel, propolis, antioxydante, antiulcéreux, antidiabétique, cicatrisant, HPLC.

Abstract

Honey and propolis have long been used in traditional medicine, but their health benefits have been explained in recent decades, when the scientific world became concerned with tests and thus explained their physicochemical characteristics that show their qualities and their origins.

The present study aims to demonstrate whether honey and propolis have an antioxidant, antidiabetic, wound healing and antiulcer effects in rats. Analysis of phenolic compounds was determined by HPLC and *in vitro* antioxidant activity was determined by two methods free radical scavenging (DPPH) and iron reduction (FRAP). Antidiabetic activity was evaluated in Wistar rats made diabetic by injection of streptozotocin (STZ) for 2 months. The wound healing capacity of honey was measured at the level of wounds in diabetic and non-diabetic rats. To assess the antiulcer power of honey and propolis, the ulcer was caused by an ulcerogenic solution (HCl-ethanol) in Wistar rats for 7 days.

The analysis of the results of the physico-chemical parameters showed that the Algerian Sidr honey meets international standards. This honey is made up of 37.27% of fructose, 29.23% of glucose and 6.39% of sucrose and a total absence of maltose. Rich in polyphenols and flavonoids (47.35 ± 3.35 mg GAE / 100 g and 1.20 ± 0.20 mg QE / 100 g, respectively). This richness in polyphenols has given Sidr honey significant antioxidant activity. Resveratrol, chrysin, protocatechoic acid, caffeic acid phenyl ester (CAPE), and rutin were the major phenolic compounds detected by HPLC. Oral administration of this honey at doses of 250, 500 and 1000 mg / kg in our experimental model of diabetes has shown a hypoglycaemic effect and leads to appropriate changes in lipid, hepatic and even pancreatic histology profiles. This honey has significant wound healing activity in diabetic and non-diabetic rats. The macroscopic and histological results have shown that honey at a rate of 1 and 2 g / kg has a gastro-protective effect in ulcerative rats with a very high percentage of ulcer protection, thus inhibiting the secretion of digestive juice and a decrease in its acidity.

Regarding propolis, the assay results for polyphenols and flavonoids were 102.30 ± 2.28 mg GAE / ml and 41.61 ± 0.59 mg QUE / ml, respectively. Antioxidant capacity was also tested using the test of FRAP (594.11 ± 6.94 $\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / ml) and DPPH (0.54 ± 0.05 (mg / ml)). Chrysin and the phenyl ester of caffeic acid were the dominant phenolic compounds in propolis. The IC 50 results for α -amylase (0.62 ± 0.00 g / ml) and α -glucosidase (40.40 ± 0.09 g / ml) were also significant. The results of diabetes treatment with the doses of 750, 1500 mg / kg showed a decrease in blood sugar and an architectural improvement in pancreatic, hepatic

and renal tissues. Regarding the antiulcer effect, macroscopically and microscopically gastro-protection was noted in the stomach in the treated rats (500 and 1000 mg / kg). An inhibition of the secretion of digestive juice and a decrease in its acidity.

To conclude that the honey and the propolis studied have antioxidant, antiulcer and anti-diabetic activities.

Keywords: honey, propolis, antioxidant, antiulcer, anti-diabetic, wound healing, HPLC.

الملخص

لطالما استُخدم العسل والبروبوليس (العكبر) في الطب التقليدي، ولكن تم تفسير فوائدهما الصحية في العقود الأخيرة، عندما أصبح العالم العلمي مهتمًا بالاختبارات وايضا بتفسير خصائصهما الفيزيائية والكيميائية التي تظهر نوعيتهما وأصولهما.

تهدف الدراسة الحالية إلى توضيح ما إذا كان العسل والعكبر لهما تأثير مضاد للأكسدة ومضاد لداء السكري والتثام الجروح ومضاد للقرحة عند الجرذان. تم تحديد تحليل المركبات الفينولية بواسطة HPLC وتم تحديد نشاط مضادات الأكسدة في المختبر بطريقتين: إزالة الجذور الحرة (DPPH) وارجاع الحديد (FRAP). وقيم نشاط المضاد لداء السكري لمدة شهرين على فنران ويستار مصابة بمرض سكر الدم عن طريق حقن الستربتوزوتوسين (STZ). بينما تم قياس قدرة العسل على شفاء الجروح في الجرذان المصابة بالسكري وغير المصابة بالسكري. ولتقييم الفعالية المضادة للقرحة للعسل والعكبر، تم احداث القرحة بواسطة محلول (حمض الهيدروكلوريك (HCl)-ايثانول) على فنران Wistar لمدة 7 أيام.

أظهر تحليل نتائج المعايير الفيزيائية والكيميائية أن عسل السدر الجزائري يتوافق مع المعايير الدولية. يتكون هذا العسل من 37.27% سكر الفواكه، 29.23% سكر العنب و6.39% سكر القصب وغياب تام لسكر الشعير. وأيضاً غني بالبوليفينول والفلافونويد (3.35 ± 47.35 / GAE 100 / مغ و 0.20 ± 1.20 / QE 100 / مغ، على التوالي). هذا الثراء في مادة البوليفينول أعطى عسل السدر نشاطاً مضاداً للأكسدة. المركبات الفينولية الرئيسية التي تم الكشف عنها بواسطة HPLC هي الريسفيراترول، الكريسين، حمض البروتوكاتيك، استر فينيل حمض الكافيك (CAPE) وروتين. في تجربة مرض السكري، أظهر تناول عسل السدر عن طريق الفم بمعدل 500، 250، 1000 مغ / كغ، انخفاض في نسبة السكر في الدم وأدى إلى تغييرات مناسبة في مستوى الدهون والانزيمات الكبدية وحتى في أنسجة البنكرياس. وهذا العسل له نشاط علاجي كبير للجروح عند الجرذان المصابة بداء السكري وغير المصابة بالسكري. أظهرت النتائج العيانية والنسجية أن العسل بمعدل 1 و 2 مغ / كغ له تأثير وقائي للجهاز الهضمي عند الجرذان المتقرحة مع نسبة عالية جداً من الحماية من القرحة بالإضافة إلى تثبيط إفراز العصارة الهضمية وانخفاض حموضتها.

فيما يتعلق بالبروبوليس (العكبر)، فهو يحتوي على: 102.30 ± 2.28 مغ / GAE / مل من البوليفينول و 41.61 ± 0.59 مغ / QUE / مل من الفلافونويد. تم اختبار قدرة مضادات الأكسدة أيضاً باستخدام اختبار FRAP (6.94 ± 594.11 ميكرومول / FeSO₄.7H₂O / مل)، واختبار DPPH (0.05 ± 0.54 مغ / مل). كان الكريسين واستر فينيل حامض الكافيين (CAPE) من المركبات الفينولية السائدة في العكبر. كانت نتائج ألفا أميليز (0.00 ± 0.62 غ / مل) وألفا غلوكوزيداز (0.09 ± 40.40 غ / مل) مهمة أيضاً. أظهرت نتائج علاج السكر بجرعات 750، 1500 مغ / كغ انخفاضاً في نسبة السكر في الدم وتحسناً في البنية النسيجية للبنكرياس والكبد والكلى. فيما يتعلق بالتأثير المضاد للقرحة، لوحظ ان هناك حماية ظاهرية ومجهرية على مستوى معدة الفئران المعالجة (500 و 1000 مغ / كغ). وكذلك هناك تثبيط لإفراز العصارة الهضمية وانخفاض نسبة حموضتها.

يستنتج أن العسل والعكبر المدروسين لهما أنشطة مضادة للأكسدة ومضادة للقرحة ومضادة لمرض السكر.

الكلمات المفتاحية: عسل، عكبر، مضاد الأكسدة، مضاد القرحة، مضاد لمرض السكر، شفاء الجروح، HPLC.

Liste des tableaux

Tableau 01 : la composition chimique moyenne du miel.....	08
Tableau 02 : Paramètres physico-chimiques, Analyses des sucres par HPLC-RID, le rapport fructose/ Glucose et la somme de fructose et de glucose du miel du Sidr. Les pourcentages des sucres ont été indiqués dans 100 g du miel.....	34
Tableau 03 : le profil phénolique du miel du Sidr Algérien.....	35
Tableau 04 : teneurs des polyphénols totaux et flavonoïdes qui ont présenté dans le miel du Sidr et sa pouvoir antioxydante (FRAP et DPPH).....	36
Tableau 05 : le changement du poids corporel pendant l'expérimentation des rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000mg/kg) et par le Metformine® (DM).....	38
Tableau 06 : Bilan lipidique chez les rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000mg/kg) et par le Metformine® (DM).....	40
Tableau 07 : Bilan hépatique chez les rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000mg/kg) et par le Metformine® (DM).....	41
Tableau 08 : Bilan rénal (urée, créa, K, Na et Cl) chez les rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000 mg/kg) et par le Metformine® (DM).....	42
Tableau 09 : la composition brute de la propolis	67
Tableau 10 : Propriétés in vitro de l'extrait de la propolis	80

Liste des figures

Figure 1 : Miel du Sidr.....	21
Figure 2 : la carte présente le lieu de récolte de miel du Hassi Bahbah, Djelfa, Algérie	21
Figure 3 : la provocation des plaies et les traitements par une application topique.....	31
Figure 4 : Acide gallique, 2. Acide protocatéchuïque, 3. Acide p-OH benzoïque, 4. Catéchine, 5. Acide caféique, 6. Acide syringique, 7. epicatechin, 8. acide p-coumarique, 9. acide férulique, 10. Rutine, 11. Myricetin, 12. resveratrol, 13. daidzein, 14. Luteolin, 15. Acide t-cinnamique, 16. Hespérétine, 17. Chrysine, 18. Pinocembrine, 19. Ester phénylique de l'acide caféique (CAPE).....	35
Figure 5 :L'évolution du taux de glycémie chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel DSH (250, 500et 1000mg/kg), les rats traités par Metformine® (DM) et les rats témoins (C) durant 58 jours.....	37
Figure 6 : Evolution pondérale des rats témoins (C), diabétiques (D), rats traité par le Metformine® (DM) et rats traité par le miel à différentes doses DSH : (250, 500 et 1000 mg/kg) durant 58 jours.....	39
Figure 7 : consommation d'eau chez les rats témoins (C), diabétiques (D), rats traité par le Metformine® (DM) et rats traité par le miel à différentes doses (DSH : 250, 500 et 1000 mg/kg) durant 58 jours.....	39
Figure 8 :Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins (C), rats diabétiques (D)et rats diabétiques traités par la metformine® (DM) et par le miel(DSH : 250, 500 et 1000 mg/kg) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40).	43
Figure 9 : effet du miel du Sidir et de Madécassol sur la cicatrisation des plaies chez les rat diabétiques au 2 ^{ème} , 6 ^{ème} , 8 ^{ème} et 10 ^{ème} jours. DC : lot control diabétique, DMD : lot diabétique traité par le Madécassol. DSH : lot diabétique traité par le miel du Sidir.	44
Figure 10 : l'évolution des pourcentages de contraction des plaies pendant l'expérimentation (13 jours). DC : lot control diabétique, DMD : lot diabétique traité par le Madécassol. DSH : lot diabétique traité par le miel du Sidir.	45
Figure 11 : moyen du pourcentage de contraction chez les rats diabétiques cicatrisés aux 7 ^{ème} , 10 ^{ème} et 13 ^{ème} jours. DC : lot control diabétique, DMD : lot diabétique traité par le Madécassol. DSH : lot diabétique traité par le miel du Sidir.....	46
Figure 12 : effet du miel du Sidir et de Madécassol sur la cicatrisation des plaies chez les rat non diabétiques au 2 ^{ème} , 6 ^{ème} , 8 ^{ème} et 10 ^{ème} jours. NDC : lot control non-	

diabétique, NDMD : lot non diabétique traité par le Madécassol. NDSH : lot non diabétique traité par le miel du Sidr.....	47
Figure 13 : évolution des pourcentages de contraction des plaies pendant l'expérimentation (13 jours). NDC : lot control non-diabétique, NDMD : lot non diabétique traité par le Madécassol. NDSH : lot non diabétique traité par le miel du Sidr.....	48
Figure 14 : moyen du pourcentage de contraction chez les rats non diabétiques cicatrisés aux 7 ^{ème} , 10 ^{ème} et 13 ^{ème} jours. NDC : lot control non-diabétique, NDMD : lot non diabétique traité par le Madécassol. NDSH : lot non diabétique traité par le miel du Sidr.....	49
Figure 15 : Photos des estomacs des rats aléatoire du chaque lot. C : témoin négatif, U : lot ulcéreux, LU : lot prétraité par Lansoprazole ®, HU1 : lot prétraité par le miel à raison de 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg.....	50
Figure 16 : moyen de poids d'estomac chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).....	51
Figure 17 : moyen de pourcentage d'ulcère chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).....	52
Figure 18 : moyen de pourcentage d'inhibition d'ulcère chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).....	52
Figure 19 : moyen de valeur du pH du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux.....	53
Figure 20 : moyen du volume du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).	54
Figure 21 : moyen de valeur du pH du surnageant du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).....	54
Figure 22 : moyen du volume du surnageant du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 :	

2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).	55
Figure 23 : moyen de valeur de l'acidité du surnageant du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).	56
Figure 24 : Coupes histologiques de l'estomac chez le lot témoin (C), lot ulcéreux (U), lot prétraité par Lansoprazole® (LU) et par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X10).....	56
Figure 25 : l'extrait de la propolis	72
Figure 26 : Acide gallique, 2. Acide protocatéchuique, 3. Acide p-OH benzoïque, 4. Catéchine, 5. Acide caféique, 6. Acide syringique, 7. epicatechin, 8. acide p-coumarique, 9. acide férulique, 10. Rutine, 11. Myricetin, 12. resveratrol, 13. daidzein, 14. Luteolin, 15. Acide t-cinnamique, 16. Hespérétine, 17. Chrysine, 18. Pinocembrine, 19. Ester phénylique de l'acide caféique (CAPE).....	81
Figure 27 : évolution du poids corporel en fonction du temps (C : lot témoin, DP1 et DP2 : lots traités par la propolis des différentes doses (1500 et 750 mg/kg, respectivement) ; D : lot diabétique).....	82
Figure 28 : moyen de la consommation de l'eau (C : lot témoin, DP1 et DP2 : lots traités par la propolis des différentes doses (1500 et 750 mg/kg, respectivement) ; D : lot diabétique).	82
Figure 29 : évolution de la glycémie en fonction du temps (C : lot témoin ; D : lot diabétique, DP1 et DP2 : lots traités par la propolis à raison de 1500 et 750 mg/kg, respectivement).....	83
Figure 30 : tissu pancréatique des rats témoins (C), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par la propolis de la dose 1500 mg/kg (DP1), la propolis de la dose 750 mg/kg (DP2) (l'hématoxyline + éosine ; X40).	84
Figure 31 : tissus hépatique des rats témoins (C), rats diabétiques (D) et rats traités par la propolis à raison de 1500 mg/kg (DP1), propolis de dose 750 mg/kg (DP2) (Hematoxylin + éosine ; X40).....	85
Figure 32 : coupe histologique du tissu rénale des rats témoins (C), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités avec la dose de 1500 mg/kg (DP1) et la dose de 750 mg/kg (DP2) de la propolis ; (Hematoxylin + éosine ; X10).....	86

Figure 33 : l'aspect macroscopique de l'estomac des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis à raison de 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	87
Figure 34 : Moyen du poids d'estomac des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	88
Figure 35 : Moyen du taux d'ulcération gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	89
Figure 36 : Moyen de taux de protection d'ulcération gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	90
Figure 37 : Moyen du volume du suc digestif des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	91
Figure 38 : Moyen du pH du suc digestif des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	91
Figure 39 : Moyen du volume du surnageant du suc gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	92
Figure 40: Moyen du pH du surnageant du suc gastrique chez les rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	93
Figure 41 : Moyen de l'acidité du surnageant gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2).....	94
Figure 42 : Coupes histologiques de l'estomac chez le lot témoin (C), lot ulcéreux (U), lot prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis (PU1 : 500 mg/kg et PU2 : 1000 mg/kg) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X10) A et B (X40).....	95

Liste des abréviations

Al (NO₃)₃ : nitrite d'aluminium

CaCl₂ : chlorure de calcium

CAPE : ester phénylique de l'acide caféique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DNS : acide 3,5-dinitrosalicylique

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazil

FeCl₃.6H₂O : trichlorure de fer hexahydraté

FeSO₄.7H₂O : sulfate de fer

FRAP : Ferric reducing antioxidant power

HCl : acide chlorhydrique

HDL : high-density lipoproteins

HMF : Hydroxyméthyl-Furfural

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

IP : injection intrapéritonéale

MOPS : acide 3-morpholino-1-propanesulfonique

Na₂CO₃ : carbonate de sodium

NaOH : hydroxyde de sodium

NH₄CH₃COO : acétate d'ammonium

p-NPG : 4-nitrophenyl β-D-glucopyranoside

RID : détecteur d'indice de réfraction

ROS : espèces réactives de l'oxygène

SC50 : concentration inhibitrice à 50%

STZ : streptozotocine

TGO : glutamate-oxaloacetate-transaminase

TGP : glutamate-pyruvate-transaminase

UV-HPLC : chromatographie-ultra-violet de liquide haute performance

VIH : virus de l'immunodéficience

Introduction générale

Des molécules pro-oxydantes appelées radicaux libres sont produites quotidiennement dans l'organisme. Ces dernières sont contrôlées par les antioxydants. Toutefois, une production excessive de ces molécules réactives ou une insuffisance des mécanismes antioxydants peut déséquilibrer la balance oxydant/antioxydant et entraîner un stress oxydatif (Papazian et Roch, 2008 ; Christophe et Christophe, 2011).

Il peut avoir diverses origines, telle que l'exposition aux radiations ionisantes (exposition importante au soleil, radioactivité artificielle ou naturelle), la pollution, le contact avec certains pesticides et solvants, la consommation de tabac et d'alcool, la prise de certains médicaments, la pratique du sport intensif et tout processus susceptible de surcharger les réactions de détoxification hépatique, notamment une perte de poids importante (Poirier, 2004 ; Médart, 2009).

Les radicaux libres peuvent provoquer des dommages lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants, tels que l'ADN (Hadj Salem, 2009), les lipides (peroxydation), les protéines (Jacob, 2007). Cette oxydation provoque des dommages sur tout l'organisme, accélérant le vieillissement (maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, cancer, diabète...) (Pincemail et Defraigne, 2003) et la dégradation des cellules et des tissus (Bonnet *et al*, 2010).

Les ulcères sont des lésions à la surface de la peau ou d'une muqueuse caractérisées par une perte superficielle de tissu. Les ulcères sont plus fréquents sur la peau des membres inférieurs et dans le tractus gastro-intestinal, bien qu'ils puissent être rencontrés à presque n'importe quel site. Il existe de nombreux types d'ulcères tels que l'ulcère de la bouche, l'ulcère de l'œsophage, l'ulcère gastroduodénal et l'ulcère génital (Debjit *et al* 2010). L'ulcère gastroduodénal est l'un des troubles gastro-intestinaux majeurs dans le monde et touche 10 % de la population mondiale (Zapata-Colindres *et al*, 2006 ; Ribeiro *et al*, 2013).

Les ulcères peptiques sont l'érosion de la muqueuse de l'estomac ou du duodénum (Debjit *et al* 2010). Les ulcères se produisent lorsqu'un facteur quelconque provoque un déséquilibre entre les facteurs agressifs gastriques (acide et pepsine) et les facteurs défensifs muqueux (mucus, bicarbonate, barrière muqueuse, régénération cellulaire, flux sanguin et prostaglandines) (Zakaria *et al*, 2011). Ces facteurs peuvent aller de causes naturelles (cancer gastrique), d'infections (*H. pylori*) et de mode de vie (médicaments - anti-inflammatoires non stéroïdiens, alcool, stress et tabagisme) (Boudaoud-Ouahmed *et al*, 2016).

Le diabète est l'une des plus anciennes maladies connues de l'humanité dont l'effet dévastateur augmente de jour en jour avec un niveau épidémique grave (Wild *et al*, 2004).

Le diabète est une maladie métabolique chronique qui se caractérise par une augmentation de la concentration du glucose dans le sang (Hyperglycémie). Chez les patients présentant un taux de glucose entre 100 et 125 mg / dl indiquent pré-diabétique tandis que les personnes ayant un taux de glucose supérieur à 125 mg / dl sont considérées comme diabétiques (Peters *et al*, 1996).

Cette hyperglycémie est la conséquence soit d'un défaut de sécrétion de l'insuline, soit d'une diminution de son action, soit de ces deux anomalies associées (Wild *et al*, 2004.), sous l'influence de facteurs génétiques, social ou environnementaux (Imam, 2012).

En effet, le diabète peut être distingué en quatre types. Diabète Type I, est caractérisé par une production insuffisante d'insuline (OMS, 2020) ou aucune production d'insuline à cause d'une maladie auto-immune qui a provoqué la destruction des cellules- β du pancréas (American Diabetes Association, 2004). Il est appelé aussi le diabète insulino-dépendant (DID) ou juvénile. Diabète type II, résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Ainsi, Il est connu sous le nom du diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète de la maturité. Diabète gestationnel, apparaissant pendant la grossesse. Il se caractérise par une hyperglycémie avec des valeurs supérieures à la normale, mais inférieures à celles posant le diagnostic de diabète (OMS, 2020) et finalement d'autres types spécifiques (Diabète rénal (Medisite, 2017), Diabète insipide (Köhler Ballan *et al*, 2012), Diabète bronzé (Docteurcliv, 2015)).

Le nombre total des gens diabétiques dans le monde devrait dépasser de 171 million en 2000 à 366 million en 2030 (Wild *et al*, 2004). Le diabète représente un impact majeur sur les résultats de cicatrisation des plaies. En 2004, selon l'OMS, plus de 150 millions de personnes dans le monde souffraient de diabète. Son incidence augmente rapidement et on estime qu'en 2025, ce nombre doublera.

Une plaie est une « rupture de la structure anatomique normale ou fonctionnelle de la peau. (Hess et Kirsner, 2003). Il peut résulter d'une agression externe ou interne. Les plaies aiguës sont causées par des agressions externes, telles que des agressions mécaniques, un rayonnement thermique, ultraviolet ou une radiothérapie (rayonnement gamma). En revanche, les plaies chroniques (ulcères de jambe, ulcère diabétique, escarres) sont en grande partie causées par une agression interne sous la forme d'un compromis circulatoire.

La cicatrisation est un phénomène inflammatoire (Delverdier, 2002). Résulte d'une cascade de processus physiologique, dont l'objectif est d'aboutir à une réparation de l'intégrité d'un tissu endommagé par la formation d'une cicatrice (Chaput *et al*, 2012).

Le processus de cicatrisation normale se fait en trois phases : une phase initiale de détersion (vasculaire et inflammatoire), une phase de bourgeonnement avec formation du tissu de granulation et une phase de maturation (Bruant-Rodier, 2005).

La cicatrisation chez le diabétique s'accompagne d'un retard dans la mise en place de la phase inflammatoire essentiellement plus important aux niveaux des plaies (Moulin et Carvelle, 1993).

La prise en charge de l'oxydation, du diabète, des plaies ou d'ulcère parfois un régime alimentaire sans ou avec l'administration de médicaments (antioxydants, antidiabétiques, anti ulcéreux ou cicatrisant). Pourtant, ces médicaments actuellement disponibles mais pas satisfaisants. Par ailleurs, ces médicaments sont coûteux et dans certains cas, pas facilement disponibles et peuvent-être provoquer des effets indésirables. En raison de ces causes, un grand pourcentage de la population a recours à la médecine alternative et complémentaire. Cette médecine alternative au traitement des maladies utilise des préparations à base de plantes, composants ou compléments alimentaires et d'autres produits naturels tels que les produits de la ruche.

L'apithérapie, qui est l'art de soigner par les produits des abeilles, est l'une des alternatives des plus anciennes et présentant un regain d'intérêt pour ses différentes vertus connues à ce jour. Elle fait intervenir les propriétés curatives présentes dans le miel, la propolis, la cire, le pollen, la gelée royale et le venin d'abeilles qui sont bénéfiques à l'être humain.

Le miel est considéré comme une substance sucrée fabriquée par les abeilles (*Apis mellifera*). cette substance précieuse, offerte par la nature est connue et utilisée par l'homme depuis l'antiquité .Ce produit noble de la ruche représente l'une de denrées alimentaires les plus appréciées par l'homme et ceci grâce à ses propriétés nutritives et thérapeutiques.

La propolis est une substance gommeuse et résineuse produite par la ruche, et dont les propriétés thérapeutiques sont très variées : antibactériennes, antivirales, antifongiques, antiparasitaires, analgésiques, antioxydants, anti-inflammatoires, immunostimulantes, et même anti-oncotiques. Le présent travail a pour objectif, d'évaluer les effets antioxydant, antidiabétique, antiulcéreux et cicatrisant du miel du Sidr Algérien et de la propolis.

- La première partie représente le miel et elle repartie également de deux sous parties, l'une comporte une synthèse bibliographique sur le miel, et l'autre présentant la partie expérimentale qui présente l'évaluation des activité antioxydante, antidiabétique, antiulcéreuse et cicatrisante du miel du Sidr Algérien.

- la seconde partie est pour la propolis et elle est repartie aussi en deux, une sous-partie comprend la synthèse bibliographique de la propolis et la deuxième consiste à l'évaluer expérimentalement. Les propriétés de la propolis évaluées sont les activités antioxydante, antidiabétique et antiulcéreuse.

Première Partie :
Le Miel

Synthèse Bibliographique

1. Définition

Le miel est défini comme une substance naturelle sucrée fabriquée par les abeilles "*Apis mellifera*" à partir du nectar des plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou d'excrétions d'insectes butineurs déposées sur les parties vivantes de plantes, que les abeilles butinent, transforment, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans la ruche d'abeille (CAC, 2001).

2. Historique

La connaissance et l'utilisation du miel remontent aux temps les plus reculés de l'histoire de l'Homme. Le miel est un aliment connu depuis longtemps : sur les parois de la caverne de l'Araignée (*cueva de araña*) près de Valence en Espagne, des peintures préhistoriques retrouvés montrant que l'homme pratiquait la cueillette d'essaims. Il connaît aussi depuis la plus haute Antiquité ses propriétés médicinales préventives et curatives qui ont été longtemps utilisées empiriquement. Dès 2700 avant J.C., des tablettes d'argile mésopotamiennes mentionnent le miel non pas comme un aliment, mais comme un médicament. Mille ans plus tard, le papyrus d'Ebers écrit à Thèbes, donne la formule d'un mélange de miel et de pain de Saint Jean indiqué comme médicament propre à la diurèse. Les égyptiens connaissaient bien le miel dont ils se servaient mélangé à la propolis pour momifier leurs morts et les empêcher de se putréfier. Ils l'utilisaient également pour panser les blessures et pour soigner les yeux. A Babylone, des textes médicaux assyriens font état de l'utilisation du miel en friction : "Tu froteras la bouche du malade avec du miel et du beurre purifié". Les philosophes grecs Démocrite et Pythagore, affirmaient que leur exceptionnelle longévité était due à leur consommation régulière de miel. Lors des jeux Olympiques les athlètes buvaient de l'eau miellée pour récupérer rapidement leurs forces. Les médecins hindous déclaraient, il y a 5000 ans que les hommes ne s'alimentant que de lait et de miel pouvaient vivre 500 ans. Hippocrate (460-377 avant J.C.), père spirituel de la médecine, conseillait de prendre le miel pour but de prolonger l'existence avec toute sa vigueur. Il faisait du miel un fortifiant de la vue, un remède contre les douleurs d'oreille et un cicatrisant efficace des plaies de toutes sortes. Nikandros de Colophon (135 avant J.C.) donnait des formules à base de miel : ce sont les fameuses thériaques. Les armées napoléoniennes transportaient dans leurs campagnes du miel afin de soigner les soldats blessés. Le miel est aussi le premier aliment sucré de l'Histoire avant la découverte de la canne à sucre (Hoyet, 2005).

Dans le Coran, la description du paradis mentionne la présence de rivières de miel. dont le système médical islamique considérait le miel comme une boisson saine (Hoyet, 2005). En outre, le prophète musulman Mohammad (SA) a recommandé l'utilisation du miel pour le traitement de la diarrhée (Molan, 2011).

Avicenne, le grand scientifique et médecin iranien, il y a près de 1000 ans, avait recommandé le miel comme l'un des meilleurs remèdes dans le traitement de la tuberculose (Asadi-Pooya, 2003).

3. Classification

L'appétence naturelle des abeilles pour tout ce qui est sucré les amène à butiner différentes sources (Hoyet, 2005) de ce fait le miel provient des plantes par les abeilles à partir du nectar recueilli dans la fleur, ou du miellat recueilli sur la plantes (Sanz *et al*, 2005). Le miel est classifié selon son origine botanique en miel issue du nectar et du miellat.

3.1. Issue du nectar

Les plantes produisent le nectar pour attirer les insectes, le plus souvent, par des glandes situées à la base des pétales, des étamines ou de l'ovaire (Romano et Ticinese, 2009). Il est constitué de 90% de sucre (principalement le saccharose, le glucose et le fructose), d'acides organiques, de protéines dont des enzymes, des acides aminés, des substances aromatiques et des composés inorganiques. Tous ces éléments vont donner au miel sa couleur et ses arômes (Hoyet, 2005).

3.2. Issue du miellat

Le miellat est un liquide sucré que butinent les abeilles et autres insectes sur les feuilles et/ou l'écorce des plantes (des arbres, des arbustes et des céréales). Le miellat est une substance excrétée par des Hémiptères parasites des végétaux (pucerons, cochenilles, cicadelles) qui se nourrissent de la sève élaborée, riche en substances nutritives. La sève est digérée et filtrée dans le tube digestif du parasite. Ils rejettent les excédents de sucres et d'eau sous forme de gouttelettes sirupeuses. Le miellat ainsi formé tombe sur les feuilles, les aiguilles ou même sur le sol avant d'être récolté par les butineuses (Apimondia, 2001 ; Marchenay et Bérard, 2007).

Lorsqu'il y a une abondance du nectar, les butineuses le préfèrent au miellat. Cependant, le miellat est une source alimentaire intéressante quand les conditions climatiques sont défavorables à la récolte du nectar (Clément *et al*. 2009). Il est composé de sucre (principalement le saccharose) avec de petites parts (0,2 à 1,8 %) de substances azotées (acides

aminés, protéines), sels minéraux, acides et traces de vitamines, où ces composants représentant 90 à 95% de sa matière sèche. Il contient différentes quantités de sucres, surtout du mélézitose (Bogdanov, 2016).

4. Composition chimique

La composition du miel dépend de très nombreux facteurs comprenant l'espèce végétale butinée, la nature du sol, la race de l'abeille, l'état physiologique de la colonie, les conditions environnementales et la compétence de l'apiculture (Azeredo *et al*, 2003 ; Jean-prost et Médori, 2005). Ses principaux constituants chimiques sont proches de ceux du nectar et du miellat (Bogdanov *et al*, 2004).

Le miel est principalement composé de sucre (monosaccharides), plus précisément d'un mélange de glucose (31%) et de fructose (38%). Il contient également de l'eau (17%) et environ 9% de disaccarides (maltose, saccharose), 1,5 % de trisaccharides (raffinose, maltotriose) et 3,5% d'autres composants (Bruneau, 2009) (tableau 01). Le miel de la ruche contient approximativement 181 composés (Al-Mamary *et al*, 2002). Il renferme principalement :

Tableau 01 : la composition chimique moyenne du miel d'après Hoyet, 2005

Composition	Pourcentage(%)	Type de composés	Composants principaux
Eau	15 à 20%		
Hydrates de carbone	75 à 80 %	Monosaccharides	Glucose (33%) Fructose (39%)
		Disaccharides	Maltose (0,9%), Isomaltose, Saccharose (2,3%)
		Polysaccharides	Erlose, Raffinose, (mélézitose), (kojibiose), (dextrantriose), (mélibiose)
Substances diverses	1 à 5 %	Acides (0,1 à 0,5%)	Gluconique (0,1 à 0,4%), (maléique), (succinique), (oxalique), (glutamique), (pyroglutamique), (citrique), (glucuronique), formique (0,01 à 0,05%)
		Protéines et acides Aminés (0,2 à 2%)	Matières albuminoïdes, matières azotées, (proline), (tyrosine), (leucine),(histidine), (alanine),(glycine),(méthionine), (acide aspartique)
		Vitamines	B,C, (A,D,K)
		Enzymes provenant des glandes hypopharyngiennes	Amylases α et β , gluco- Invertase, glucose oxydase
		Enzymes provenant du nectar	(Catalase), (amylases), (phosphatases)
		Minéraux	K, Ca, Na, Mg, Mn, Fe, Cu, (Co, B, Si, Cr, Ni, Au, Ag, Ba, P, Cs)
Flavones			Flavanol, catéchine, quercétine
Lipides	Traces	Acides gras	(Acides palmitique, butyrique, caprique, caproïque, valérique)
Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces ; les % sont donnés par rapport au poids total du miel			

4.1. Glucides

Les glucides représentent de 95 à 99% de la matière sèche des miels. Chaque miel susceptible de contenir une bonne dizaine de sucres ce sont des mono, di, tri, ou polysaccharides représentaient les 80% du poids total de miel. Deux d'entre eux ; le glucose et le fructose, dominant nettement et représentent près de 80 % (Gleiter *et al.* 2006). D'autres sucres tels que le maltose 7,2%, le saccharose 1,5% et quelque oligosaccharide 4,2% sont présents dans le miel

(Shin et Ustinol, 2005). Certains proviennent du nectar ou du miellat (d'origine végétale), d'autres apparaissent seulement comme des produits secondaires après transformation par les enzymes de l'abeille (Lequet, 2010).

La composition du sucre dépend principalement de l'origine botanique du miel (les types de fleurs utilisées par les abeilles), origine géographique, et il est affecté par le climat, la transformation et le stockage (Tornuk *et al.*, 2013 ; Escuredo *et al.*, 2014).

La teneur en saccharose des miels naturels est généralement plus basse (la limite maximale est de 10%), souvent elle n'atteint même des quantités mesurables (CODEX, 2001).

Il existe certaines différences végétales qui ont fournis le nectar ; les miels châtaignier *Castanea sativa*, de tilleul de bruyère, de fleur d'oranger et de certains espèces de labiacées sont riches en saccharose, par ailleurs les miels de colza, de trèfle, de sarrasin sont pauvres en saccharose (Guler *et al.*, 2007).

Malgré les teneurs très élevées de saccharose dans le nectar de lavande, il est rare de trouver plus de 10% dans le miel. L'abeille est en effet capable de le transformer en glucose et en fructose grâce à l'enzyme de l'invertase. une relation étroite existe entre l'activité de l'invertase et le pourcentage de saccharose résiduel dans le miel , les plus forte teneur en saccharose son observée lorsque les colonie sont faible (Allipi , 2000).

4.1.1. Rapport fructose/glucose

Le fructose et le glucose dominant toujours ; le rapport des monosaccharides entre eux est la caractéristique de certains miels (Shin et Ustinol, 2005).

Les miels contiennent des quantités à peu près égales de ces monosaccharides, le fructose domine légèrement. En revanche, le miel élaboré par les abeilles butinant presque exclusivement de la même espèce végétale, contient souvent plus de fructose que de glucose ou rarement d'avantage de glucose que de fructose (Dailly, 2008).

Les miels riches en fructose restant longtemps liquides et ne cristallisent souvent qu'au bout de plusieurs années. Les miels riches en glucose (F/G inférieur à 1 %) sont plus rares ; ils cristallisent en général aussitôt après la récolte et parfois déjà dans les rayons, comme le miel de pissenlit et le miel de colza (Polus, 2008).

4.2. Teneur en eau

L'eau est le deuxième plus grand constituant du miel. Sa teneur peut varier de 15 à 21 g/ 100 g selon l'origine botanique du miel, le niveau de maturité obtenu dans la ruche, les techniques de transformation et les conditions de stockage (Yücel & Sultanoglu, 2013). Ainsi que le Comité du Codex Alimentarius sur les sucres (2001) qui stipule que la teneur en eau du miel ne doit pas dépasser 20 g/100 g (20%) (Codex Standard for Honey, 2001). Elle est l'une des caractéristiques les plus importantes, influençant les propriétés physiques du miel telles que la viscosité et la cristallisation, ainsi que d'autres paramètres : couleur, saveur, goût, densité, solubilité et conservation (Escuredo *et al.*, 2013).

Le pourcentage d'humidité dans le miel peut également varier dans les régions à forte humidité relative, ou selon la saison, car le miel est plus susceptible de subir un processus de fermentation pendant la saison des pluies que pendant la saison sèche. L'humidité du miel peut également augmenter pendant les opérations de transformation du produit, ainsi que les conditions de stockage inadéquates, car le miel est hygroscopique et absorbe l'humidité de l'atmosphère (Karabagias *et al.*, 2014).

4.3. Protides

Les protides, représentés par les acides aminés et les protéines ne sont présents qu'en très petite quantité (environ 0,3%). Ce sont le nectar des plantes, les sécrétions de l'abeille et la présence de grains de pollen qui apportent peptones, albumines, globulines et nucléoprotéines (Domerego *et al.* 2009). Plus de 19 acides aminés sont présents. La proline et l'hydroxyproline, sécrétée par les glandes salivaires de l'abeille, est présente dans tous les miels. De même, en retrouvant quasiment systématiquement l'alanine, l'acide glutamique, la glycine et la leucine. Au contraire, le tryptophane n'est presque jamais présent ou seulement en infime proportion (Oryan et Zaker, 1998). Le miel contient également une protéine d'intérêt, la bee-defensin 1 (Kwakman *et al.* 2010).

4.4. Lipides

Le miel a contenu un certain nombre de lipides neutres, bien qu'en petites quantités (Kapoulas *et al.*, 1977). Les stérols forment la très grande majorité des lipides présents dans les miels, en trouvant sous forme de cholestérol libre et sous forme d'esters de cholestérol. Ces derniers pouvant après consommation, devenir précurseurs d'hormones stéroïdiennes. Les autres lipides présents sont les triglycérides et les acides gras libres. (Apimonida 2001). Les lipides

proviennent également des microparticules de cire qui composent le miel (Domerego *et al.* 2009).

4.5. Acides organique

Comme le miel contient naturellement des acides organiques, la détermination des acides dans le miel est importante car ils sont probablement responsables de l'action antimicrobienne du miel (Bogdanov, 1997). Bien que les acides organiques représentent moins de 0,5% du constituant du miel, ils apportent des contributions importantes aux propriétés organoleptiques, physiques et chimiques du miel (Mato, *et al et al.* 2006). Leur concentration varie dans une large gamme selon l'origine du miel. Parmi les dix-sept acides organiques du miel (Crane, 1990), les acides organiques non aromatiques peuvent également être utilisés comme indicateurs de la fermentation et de l'activité antioxydante (Mato, *et al.* 2003). Le profil d'acides organiques peut aider à distinguer les différents miels, selon leurs origines botaniques et géographiques, et peut également être utilisés pour protéger la détérioration du miel. Les acides organiques habituellement présents dans tous les miels (acides tartrique, citrique, oxalique, acétique, etc.) sont responsables de l'acidité du miel et provenant soit du nectar, soit des sécrétions des abeilles. Cette acidité est principalement attribuée à l'acide maléique, bien qu'il ne soit pas le principal acide organique du miel (Root et Root, 2005).

4.6. Minéraux et les oligo-éléments

Le miel est un aliment qui apporte de nombreux oligo-éléments qui sont indispensables à la santé de l'homme en participant au bon fonctionnement de l'organisme (Hoyet, 2005) et en représentant 0,26% de sa composition chimique. Parmi les minéraux qui se trouvent dans le miel, le potassium en représente environ la moitié (Bruneau, 2009). Tandis que le phosphore, calcium, soufre, magnésium, manganèse, silicium, bore, fer, zinc, cuivre et baryum sont également retrouvés en plus ou moins grande quantité dans le miel (Hoyet, 2005). Plus de 30 oligoéléments ont été découverts (Stocker *et al.* 2005). Suivant leurs origines florales, les miels présentent des concentrations variables en oligo-éléments (Hoyet, 2005). En règle générale, les miels de miellat contiennent deux fois plus de minéraux que les miels de nectar (Bruneau 2009). Plus un miel est foncé, plus il est riche en minéraux (Huchet *et al.* 1996). La teneur et la nature des minéraux dépendent du type de sol (Domerego *et al.* 2009).

4.7. Enzymes

De nombreuses enzymes existent dans le miel. Elles proviennent soit des nectars (origine végétale), soit des sécrétions salivaires des abeilles (origine animale) (Hoyet, 2005 ; Domerego *et al.* 2009).

Apportées par la salive :

- Invertase : responsable de l'hydrolyse du saccharose en fructose et glucose
- Amylase : catalyse l'hydrolyse de l'amidon en molécules de glucose
- Glucose-oxydase : catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique, ce qui produit du peroxyde d'hydrogène

Apportées par le nectar :

- Catalase : responsable de la dégradation du peroxyde d'hydrogène
- Phosphatases

Ces enzymes étant thermolabiles, leur présence ou leur absence peut servir d'indicateur de surchauffe du miel (Hoyet, 2005) car elles sont dénaturées par chauffage (Apimondia 2001).

4.8. Vitamines

Le miel contient de petites quantités de vitamines, en particulier le complexe de vitamines B, qui proviennent des grains de pollen en suspension. Les vitamines présentes dans le miel comprennent la thiamine (B1), la riboflavine (B2), l'acide nicotinique (B3), l'acide pantothénique (B5), la pyridoxine (B6), la biotine (B8 ou H) et l'acide folique (B9). La vitamine C est également présente en provenant le plus souvent du nectar des menthes. Ainsi que les vitamines liposolubles A, D, E et K sont présentes de façon virtuelle. Ces vitamines présentes dans le miel sont préservées en raison du faible pH du miel (Apimondia 2001 ; Hoyet, 2005 ; Domerego *et al.* 2009 ; Bonté et Desmoulière, 2013).

4.9. Composés phénoliques

Les composés phénoliques présents dans le miel ont été utilisés comme marqueurs floraux et ont également accru l'intérêt porté à l'étude de l'activité antioxydante attribuée à ces composés en raison de leur capacité à piéger ou à réduire la formation de radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène - ROS). Certaines études montrent que les flavonoïdes pourraient protéger les lipides contre l'oxydation de la membrane cellulaire (Sghaier *et al.*, 2011). Les principaux

composants fonctionnels du miel sont les flavonoïdes. Ils peuvent contribuer de manière significative à l'activité antioxydante totale du miel, apportant des effets bénéfiques pour la santé humaine (Alvarez-Suarez *et al*, 2012).

Les composés phénoliques dans le miel sont l'acide vanillique, l'acide caféique, l'acide syringique, l'acide β -coumarique, l'acide férulique, la quercétine, le kaempférol, la myricétine, la pinobanksine, la pinocembrine, la chrysin, l'acide ellagique, la galangine, l'acide 3-hydroxybenzoïque, l'acide chlorogénique, l'acide 4-hydroxybenzoïque, acide rosmarinique, acide gallique, hespérétine, acide benzoïque et autres (Trautvetter *et al*, 2009 ; Alvarez-Suarez *et al.*, 2012).

4.10. Pigments

Les pigments participent dans une moindre mesure à la coloration des miels, ce sont les caroténoïdes et les Flavonoïdes (El-Hady et Hegazi 2001). La quantité et le type de flavonoïdes varient selon la source florale. En règle générale, plus les miels sont foncés, plus ils en sont riches (Bonté & Desmoulière, 2013).

4.11. Composés volatile

L'arôme du miel est produit par des mélanges complexes de composés volatils, qui peuvent différer selon le nectar, les conditions de transformation, l'origine et le stockage. Les miels unifloraux ont une saveur particulière de la plante, due à la présence de certains composés organiques volatils des nectars (Castro-Vázquez *et al*, 2007). Les composés volatils du miel ont leur origine dans différentes sources, comme le transfert de composés volatils de la plante, par exemple. D'autre part, les abeilles peuvent également produire ou convertir des constituants végétaux en d'autres composés aux propriétés volatiles. De plus, ces composés peuvent être affectés par le traitement post-récolte, du fait de la présence de micro-organismes (Iglesias *et al*, 2006 ; Barra *et al*, 2010). Des mélanges complexes de composés volatils de différentes familles chimiques sont présents dans le miel avec des concentrations très faibles (Pontes *et al*, 2007).

5. Caractère physicochimique

5.1. Activité en eau

L'activité de l'eau (et non la teneur en eau) est le facteur le plus déterminant pour la conservabilité d'une denrée alimentaire (Ruegg et Blanc, 1981). L'activité de l'eau est définie comme le rapport de la pression de vapeur d'eau de l'aliment (p) sur la pression de vapeur

d'eau de l'eau pure (p_0) à la même température. Ce paramètre dépend de la teneur en eau libre et varie de 0,5 à 0,65 dans le miel. Au cours de la cristallisation, le miel montre une activité de l'eau plus élevée (Gleiter *et al*, 2006).

5.2. Acidité et le pH

Le pH du miel est compris entre 3,2 et 4,5 et l'acidité naturelle du miel inhibent la croissance des micro-organismes, car le pH optimal pour la plupart des organismes se situe entre 7,2 et 7,4 (Suárez-Luque *et al*, 2005 ; Karabagias *et al*, 2014). D'autre part, la détermination du pH pourrait également être corrélée avec d'autres paramètres d'authenticité pour vérifier les adultérations (Ribeiro *et al*, 2014).

L'acidité libre est un paramètre important lié à la détérioration du miel. Elle se caractérise par la présence d'acides organiques en équilibre avec la lactone, des esters internes et certains ions inorganiques tels que les phosphates, les sulfates et les chlorures (Moreira *et al*, 2007). Le Comité du Codex Alimentarius sur les sucres (2001) autorise une valeur maximale de 50,00 meq/kg pour l'acidité libre. Des valeurs plus élevées peuvent indiquer une fermentation des sucres en acides organiques. Cependant, la présence d'acides organiques, d'origine géographique et de saison de récolte différents peut affecter l'acidité des miels (Codex Standard for Honey, 2001 ; Tornuk *et al*, 2013).

5.3. Densité et viscosité

La densité du miel est relativement élevée. Elle est variée entre 1,40 et 1,45 g/cm³ (Bogdanov *et al*, 2003). C'est une donnée très utile pouvant être utilisée pour mesurer la teneur en eau des miels. On peut admettre une moyenne de 1.4225 à 20°C (Emmanuelle *et al*, 1996).

La viscosité du miel varie en fonction de la teneur en eau, de la composition chimique et de la température à laquelle il est conservé ; par ailleurs, les sucres contenus dans le miel peuvent cristalliser en partie sous l'influence de certains facteurs (température, agitation, composition chimique), entraînant alors une modification complète de son aspect mais sans rien changer à sa composition (Donadieu, 1978). A 35°C, tous les miels sont fluides. Certains sont thixotropes (c'est à-dire que ces miels lorsqu'on les agite deviennent liquides mais reprennent leur viscosité première après repos) comme ceux d'Erica et surtout de Calluna. Ils ont une viscosité anormale, leur consistance étant celle d'un gel (Hoyet, 2005).

5.4. Brix et Conductivité électrique

La teneur en cendres est une mesure de qualité qui évalue la teneur en minéraux présents dans le miel. La teneur en minéraux peut indiquer une pollution environnementale et une origine géographique, car la teneur dépend du type de sol utilisé pour les fleurs à partir desquelles le nectar a été récolté (Suárez-Luque et al, 2005 ; Karabagias *et al*, 2014). Il peut également être utilisé comme paramètre pour évaluer la valeur nutritionnelle des miels (Alves *et al*, 2013).

Bien que le Comité du Codex Alimentarius sur les sucres (2001) ne fournisse pas de valeur standard pour ce paramètre, des études ont montré que la teneur moyenne en cendres dans le miel est de 0,17 % (p/p), variant entre 0,02 % et 1,03 % (p/p). (Chakir *et al*, 2011). La teneur en minéraux est liée à la couleur et à la saveur du miel, avec une teneur en minéraux plus élevée conduisant à une saveur plus foncée et plus forte (Escuredo *et al*, 2013 ; Karabagias *et al*, 2014), qui sont des caractéristiques attrayantes pour sa consommation. Il existe généralement une corrélation positive entre la couleur, la teneur en minéraux et la conductivité électrique du miel (Karabagias *et al*, 2014).

La conductivité électrique du miel est liée à la teneur en cendres (teneur minérale) et à l'acidité (Yücel et Sultanoglu, 2013) ; ainsi, plus leur teneur est élevée, plus la conductivité résultante est élevée. C'est un indicateur souvent utilisé dans le contrôle qualité du miel qui permet de distinguer les miels floraux des miels de miellat (Karabagias *et al*, 2014).

5.5. Couleur

La couleur est le premier caractère attrayant du miel et, en tant que tel, est très important pour la commercialisation. C'est un paramètre important dans la qualité, l'acceptation et la préférence des consommateurs (Silva *et al*, 2016). Elle est variée dépend de l'origine botanique, de la teneur en cendre et de la température (Gámbaro *et al*, 2007). Plus il est clair, moins il est riche en minéraux et inversement (BLANC, 2010). Les miels sont divisés en sept catégories de couleurs (Alvarez, 2010), elle va du jaune très pâle (presque blanc) au brun très foncé (presque noir) en passant par toute la gamme des jaunes, oranges, marrons et même parfois des verts ; mais le plus souvent le miel est blond (Donadieu, 1978).

5.6. Hydroxyméthyl-Furfural (HMF)

La teneur en 5-HMF est présentée comme une indication de la détérioration du miel (Silva *et al*, 2016). Elle variait entre 0 et 4,12 mg.kg⁻¹, ce qui peut être considéré comme du miel frais (Tornuk *et al*. 2013). Le 5-HMF est formé par la décomposition de monosaccharides ou la

réaction de Maillard, lorsque le miel est chauffé ou stocké pendant une longue période. Au fur et à mesure que la température de traitement thermique et la durée de stockage augmentent, la concentration de 5-HMF augmente de manière significative (Rizelio *et al.* 2012). Cette teneur en 5-HMF ne donne qu'une indication de surchauffe ou de conditions de stockage inadéquates. De plus, le 5-HMF peut également se former à basse température, même dans des conditions acides, pour les réactions ultérieures de déshydratation des sucres (Castro-Vázquez *et al.*, 2007 ; Tornuk *et al.*, 2013 ; Barra *et al.*, 2010). Une teneur élevée en 5-HMF dans les miels peut également être une indication de falsification en ajoutant du sirop inversé, car le 5-HMF peut être produit en chauffant des sucres en présence d'un acide à l'inversion du saccharose (Yücel et Sultanoglu, 2013).

6. Conservation et Sécurité à prendre en compte

Le miel doit être stocké à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur. Car, la lumière provoque une modification des facteurs antimicrobiens et de certaines enzymes. Ainsi que, l'humidité (le miel étant hygroscopique) provoque une dilution du miel et l'apparition de deux phases : la partie supérieure à teneur en eau plus élevée. Les levures présentes dans le miel deviennent capables de se développer et des fermentations ont lieu. La chaleur excessive (supérieure à 40°C) provoque également une dégradation des sucres. Le fructose est transformé en hydroxy-méthyl-furfural, le miel perd des arômes, l'acidité augmente et les enzymes se dénaturent. Donc, pour conserver ses propriétés curatives et organoleptiques, il doit être conservé idéalement dans un récipient hermétique, à 14°C, à l'abri de la lumière, dans un endroit sec et aéré. Mieux vaut l'utiliser dans l'année pour bénéficier de ses qualités (Apimondia 2001 in GHARBI, 2011).

A. Pasteurisation

Pour certains miels, la teneur en eau est supérieure à 17%. Elle est de 23% pour le miel de la bruyère Calluna (Huchet *et al.* 1996). Dans un milieu où la teneur en eau est supérieure à 19%, les levures s'y développent et fermentent les sucres en acides. Il est donc nécessaire de rendre ces miels exempts de levures et d'autres germes. La pasteurisation est un moyen. Elle consiste à faire chauffer le miel à 78°C pendant 5 à 7 minutes et à le refroidir rapidement. Les levures sont tuées, les cristaux primaires de glucose sont refondus (Domerego *et al.* 2009).

Cependant, Gonnet et son équipe à l'INRA, ont montré que la pasteurisation détruit environ 30% de l'invertase et 25% de l'amylase. La transformation du saccharose en glucose et fructose ne se fera plus aussi bien et le taux d'hydroxyméthylfurfural augmente (in Jean-Prost 2005).

B. Irradiation aux rayons γ

L'irradiation aux rayons γ , à 25 kGray (kGy) est la méthode employée pour obtenir des miels à destination médicale, exempts de germes (formes végétatives ou sporulées). Cette technique de stérilisation ne dégrade pas les composants antibactériens du miel et abaisse la charge bactérienne très significativement. Des miels contenant 1.000 et 10.000 spores de *Clostridium perfringens* et *C. tetani* par gramme ont été traités à 25 kGy de rayons γ et ont ensuite montré une stérilité totale (Molan *et al* en 1996 ; Tomczak 2010).

C. Microfiltration

La microfiltration n'est pas possible si le but est de désinfecter le miel. En effet, la viscosité de ce produit ne permet pas un passage simple à travers le maillage. Par contre, en ce qui concerne les plus grosses particules, cette méthode est possible. Le miel contient en effet de fines particules de cire, des grains de pollen et quelques fois des débris de la ruche passés au travers de l'étape de filtration/épuration. Si le miel est utilisé dans le cadre de pansements, ces particules peuvent provoquer le développement de granulomes inflammatoires. Les procédures de filtration avec des mailles de 50 μm permettent de filtrer la plupart des impuretés (Molan 2009 in Tomczak 2010).

7. Propriétés thérapeutiques du miel

Le miel est utilisé depuis longtemps par l'homme pour ses vertus nutritionnelle et thérapeutique. Ces derniers ont été affirmés par beaucoup de chercheurs, dont ils ont évalué beaucoup d'activités biologiques, en déterminant les compositions chimiques responsables d'elles, ainsi que les différents types du miel et la relation avec ses origines botaniques. Parmi ces activités :

7.1. Action énergétique et nutritionnelle

Le miel a une valeur énergétique d'environ 350 kcal/100g. Les sucres simples directement digestes, les vitamines et les minéraux qu'il contient en font un aliment de grande qualité. Chez l'homme, il est associé à la pratique sportive où il assure un meilleur rendement physique, prolonge l'effet d'endurance, permet une plus grande résistance à la fatigue. Il est également recommandé en cas de carence en tant que complément alimentaire, pour l'assimilation d'autres éléments (Donadieu 1984 in Apimondia 2001). Le saccharose utilisé pour le sucre de cuisine a une valeur calorique de 400 kcal/100g. Son pouvoir sucrant est moins important que celui du miel : pouvoir sucrant de 1,0 contre 1,3 pour le miel (Domerego *et al.* 2009).

7.2. Action anti-inflammatoire

Selon Tomczak (2010) ; Van Den Berg *et al.* (2008), le miel joue un rôle anti inflammatoire. Lorsqu'une agression infectieuse (bactérie, virus, levures...), chimiques (antigènes, allergènes,...), ou physique (traumatismes, corps étrangers, radiations...) se produit dans notre organisme, aussitôt une réaction de défense se met en place : c'est l'inflammation.

Dans une étude menée en 2003 par Al-Waili, des patients souffrant de psoriasis et de dermatite atopique ont été traités grâce à une mixture composée en quantités égales de miel, de cire d'abeille et d'huile d'olive. Il a montré que le miel réduit les œdèmes, les exsudats ainsi que les douleurs engendrés par les lésions cutanées.

Abuharfeil *et al* (1999) ont montré que des cultures *in vitro* de lymphocytes B et T ont une prolifération accrue en présence de miel. Ils ont aussi constaté que les phagocytes étaient activés *in vitro* par le miel.

7.3. Action immunostimulatrice

L'administration orale du miel à différents doses (10 ; 100 ou 1000 mg/100g du poids corporel) chez des souris ont induit une augmentation des cellules de la moelle osseuse et des macrophages péritonéaux. Les capacités de phagocytose des macrophages et les fonctions des lymphocytes B et T ont également été augmentées (Attia *et al.* 2008).

7.4. Action antibactérienne

L'activité antibactérienne du miel est bien documentée, cette activité est principalement due à son faible pH, son fort osmolarité et l'accumulation de peroxyde d'hydrogène.

Le pouvoir antibactérien du miel a été attribué à son fort effet osmotique, à son pH naturellement bas (Kwakman et Zaat, 2012), à sa capacité à produire du peroxyde d'hydrogène qui joue un rôle clé dans l'activité antimicrobienne du miel (Kačániová *et al*, 2011 ; Wahdan, 1998) et des facteurs phytochimiques.

Le miel a été testé sur des souches bactériennes présentant des résistances aux antibiotiques. Cooper *et al.* (2002) ont réalisé une étude qui démontre l'efficacité *in vitro* du miel de Manuka et du miel pasteurisé sur une souche de *Staphylococcus aureus* résistante à la Méthicilline ainsi que sur des souches d'entérocoques résistant à la vancomycine. Le miel est également capable d'inhiber la croissance d'*Helicobacter pylori* (Osato *et al*, 1999 ; Al Somai *et al*, 1994).

7.5. Action antivirale

Le miel a une action antivirale *in vitro* sur le virus de la rubéole (Zeina *et al.* 1996). De même, *in-vivo*, le miel utilisé dans l'étude de Al-Waili (2004) a révélé une activité antivirale importante sur des lésions dues au virus de l'herpès simplex labial et génital chez l'homme. Il diminue de 35% la durée de l'attaque de l'herpès. Avec le miel, les douleurs de l'herpès sont calmées plus vite, les croûtes se forment plus rapidement et la guérison est constatée plus tôt qu'avec l'acyclovir®.

7.6. Action antifongique

Al Waili (2004) a montré que le miel a une action antifongique sur les Mycoses cutanées, dues notamment à *Pytirisias versicolor* et à *Epidermophyton inguinale*, ont été traités trois fois par jour avec une mixture composée à parts égales de miel, d'huile d'olive et de cire d'abeille.

Il a également une efficacité comparable aux antifongiques classiques sur des candidoses vaginales provoquées par *Candida albicans*. Les concentrations en miel utilisé pour traiter des mycoses sont plus élevées que pour obtenir un effet antibactérien (Obaseiki-Ebor et Afonya, 1984).

Ahmed (2013) a montré que tous les miels testés dans son étude possèdent une activité inhibitrice vis-à-vis des deux levures testées (*Candida. albicans* ATCC 10231 et de *Rhodotorula sp.*).

7.7. Action anticancéreuse

Attia *et al* (2008) ont montré que l'administration orale du miel (10 ; 100 ou 1000 mg/100g de poids corporel) chez les souris a présenté une action préventive *in-vitro* et *in-vivo* sur le développement de la tumeur «Ehrlich ascites tumor ». La prolifération tumorale et la viabilité des cellules tumorales ont été inhibées (Attia *et al.* 2008).

Orsolčić *et al.* (2003) ont également trouvé que, l'administration du miel quotidiennement par voie orale chez des souris et des rats orale pendant 10 jours avant l'inoculation de cellules cancéreuses de carcinome mammaire et colique a permis d'inhiber la formation de métastases.

Des chercheurs Japonais (Swellam *et al.*, 2003) se sont intéressés au pouvoir antinéoplasique du miel *in vitro* et *in vivo*. Ils ont cultivé des lignées de cellules tumorales responsables de cancers de la vessie chez l'homme mais aussi chez les souris et les ont mis en présence de différentes

dilutions de miel. Le miel inhibe *in vitro* la croissance de ces cellules cancéreuses. Le miel semble capable de provoquer l'apoptose des cellules cancéreuses.

Cet effet *in vitro* est dépendant de la lignée cellulaire et de la concentration en miel. Les chercheurs ont provoqué chez des rats et des souris des lésions cancéreuses au niveau de leur vessie. Ils ont conclu que l'administration de miel dilué a un effet inhibiteur sur la croissance de tumeurs vésicales provoquées chez des rats et des souris ; il inhibe aussi la croissance de certaines lignées cellulaires cancéreuses murines et humaines.

Partie Expérimentale

Matériels et Méthodes

Notre travail expérimental a été réalisé au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-Phytothérapie de l'université de Mostaganem.

1. Échantillonnage

Le miel de Sidr a été obtenu d'une zone steppique Algérienne (des haut-plateaux) « Djelfa » obtenu par un apiculteur expérimenté en 2018 (Figure 1 et 2). La saison des récoltes était en été. Cet échantillon a été recueilli dans un récipient hermétique stérile et conservé dans un endroit sombre et sec, à température ambiante.



Figure 1 : Miel du Sidr

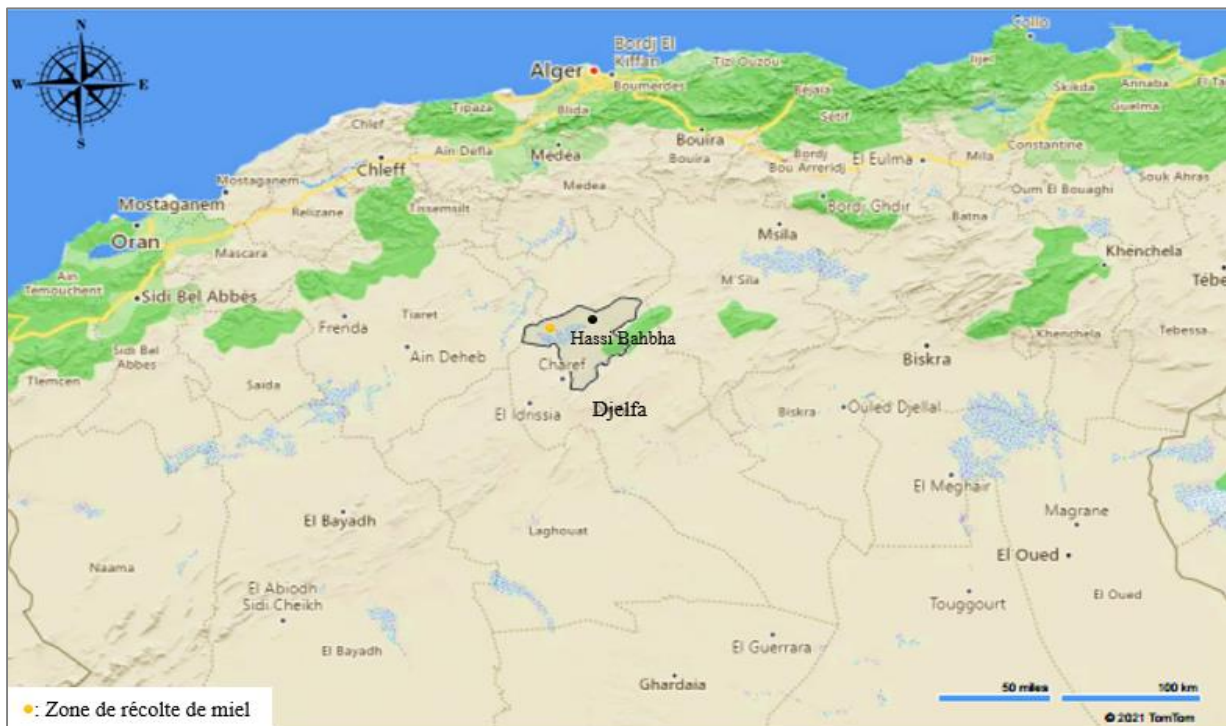


Figure 2 : la carte présente le lieu de récolte de miel du Hassi Bahbah, Djelfa, Algérie (Bing Cartes, 2021).

2. Analyses physico-chimiques

Les principaux paramètres de qualité pour qualifier et distinguer le miel sont la coloration, l'humidité, la conductivité électrique, le pH et l'acidité, le spectre de sucres, la teneur en hydroxyméthylfurfural (HMF), l'activité de l'amylase également appelé indice diastasique et l'activité de l'invertase (Bogdanov *et al.* 1997). Les caractères physico-chimiques du miel du Sidr étudiés sont les suivants : teneur en eau, conductivité électrique, pouvoir rotatoire, mesure du pH, matière sèche (Degré Brix), proline, spectre des sucres.

2.1. Teneur en eau

La teneur en eau a été déterminée par la mesure de l'indice de réfraction à 20 °C à l'aide d'un réfractomètre de type Atago, Tokyo, Japon (Bogdanov, 2002).

2.2. Conductivité électrique

La conductivité électrique a été déterminée par un conductimètre (WTW inoLab Cond/720, Allemagne). Les mesures sont effectuées à 20 °C dans une solution aqueuse du miel. La lecture est faite directement après immersion de la cellule dans la solution. Les résultats sont exprimés en milli Siemens par centimètre (mS/cm).

2.3. Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire est déterminé selon la méthode de Bogdanov *et al.* (1997). elle a été mesurée à l'aide d'un polarimètre (Beta PPP7, Angleterre).

2.4. Mesure du pH

Le pH a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre (WTW, inoLab). La valeur du pH est directement lue sur l'écran de l'appareil.

2.5. Matière sèche (Degré Brix)

Le Brix a été mesuré à l'aide d'un réfractomètre de type Atago, Tokyo, Japon.

2.6. Proline

La teneur en proline a été mesurée par dosage spectrométrique (Ough, 1960).

3. Spectre des sucres

À propos de l'analyse du sucre de l'échantillon de miel, elle a été réalisée avec un détecteur de réfraction (RID) par HPLC (Elite LaChrom, Hitachi, Japon) et sur une colonne phase-amide

(200/4.6 Nucleosil 100-5 NH₂). Analyse qualitative et quantitative du sucre ont été réalisées avec la méthode décrite par Ozturk *et al* (2007). Les courbes d'étalonnage de tous les sucres analysés étaient comprises entre 0,994 et 1 000.

4. Analyse des composés phénoliques par RP-HPLC-UV

Dix-neuf des standards phénoliques, qui ont été mentionnés ci-dessous, ont été utilisés dans cette étude. Les analyses ont été effectuées par UV-HPLC en phase inverse (Elite LaChrom Hitachi, Japon). Les analyses ont été réalisées en utilisant la colonne C18 en phase inverse (150 mm x 4,6 mm, 5 µm ; Fortis) et en appliquant le programme de gradient avec de l'acétonitrile, de l'eau et de l'acide acétique. Un programme de gradient contenant 2 % d'acide acétique (dans de l'eau pure) dans le réservoir A et 70-30 % d'acétonitrile-eau pure dans le réservoir B a été appliqué. De plus, le volume d'injection des échantillons et des standards a été ajusté à 25 µl, le débit de la phase mobile à 0,75 mL/min et la température de la colonne dans le four à colonne à 30 °C. Le profil phénolique a été déterminé selon Can *et al*, 2015. Les valeurs d'étalonnage pour tous les composés phénoliques sont compris entre 0,998 et 0,999.

Les Dix-neuf standards phénoliques sont: catéchine, épicatechine, rutine, daidzéine, myricétine, lutéoline, hespérétine, chrysine, pinocembrine, acide protocatéchuïque, resvératrol, acide syringique, acide gallique, acide p-OH benzoïque, acide caféique, acide férulique, acide p-coumarique, acide t- cinnamique, ester phénylique de l'acide caféique (CAPE).

5. Détermination de la teneur en polyphénols totaux

La quantité des composés phénoliques total de l'échantillon du miel a été mesurée à l'aide de méthode de Folin-Ciocalteu (Singleton *et al*, 1999). 680 µL d'eau distillée, 20 µL d'échantillon de miel dilué, 400 µL de réactif 0,5 N Folin-Ciocalteu et 400 µL de Na₂CO₃ (10 %) ont été ajoutés dans le tube à essai et après 2 heures d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 760 nm. Tous les tests ont été étudiés en triple. L'expression des résultats était en mg d'équivalents d'acide gallique (EAG) pour 100 g de miel.

6. Détermination de la teneur en flavonoïdes

Les teneurs totales en flavonoïdes du miel de Sidr ont été mesurées par la méthode de Fukumoto et Mazza (2000). En premier lieu, des graphiques d'étalonnage standard ont été préparés en utilisant un standard de quercétine de 0,015625 à 0,50 mg/ml. En deuxième lieu, 4,3 ml de méthanol absolu, 0,1 ml d'Al (NO₃)₃ à concentration de 10 %, 0,1 ml de NH₄CH₃COO à 1M sont mélangés dans un tube à essai et incubés à température ambiante pendant 40 minutes. Les

valeurs d'absorbance sont lues à 415 nm. Les résultats ont été calculés en mg QAE (Quercétine Equivalent)/100 g de miel.

7. Evaluation *in vitro* de l'activité antioxydante

7.1. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power)

La capacité antioxydante totale a été déterminée par la réduction du complexe ferrique tripyridyltriazine (Fe-III-TPTZ) (Benzie et Strain 1996). Le réactif FRAP contenait 25 ml de tampon acétate 300 mM (pH 3,6) avec 2,5 ml de solution TPTZ 10 mM dans HCl 40 mM et 2,5 ml de solution FeCl₃.6H₂O 20 mM. Dans un tube à essai, 3 mL de réactif FRAP frais et 100 µl d'échantillons ont été mélangés et incubés pendant 4 min à 37°C. L'absorbance a été lue à 593 nm contre un blanc réactif contenant de l'eau distillée. FeSO₄.7H₂O a été utilisé comme standard pour construire une courbe de référence (de 31,25 à 1000 µM). Les valeurs FRAP ont été exprimées en µmol FeSO₄.7H₂O équivalent gramme d'échantillon.

7.2. Méthode de piégeage du radical libre DPPH

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil) est un radical libre stable qui possède une coloration violette foncée, une fois réduit, il devient jaune pâle. Cette dernière est due aux molécules responsables du pouvoir antioxydant présent dans le miel.

Cette capacité est mise en évidence par une méthode spectrométrique en suivant la disparition de la couleur violette de la solution contenant le DPPH. Le pouvoir antioxydant sera comparé par la suite avec des antioxydants de synthèse.

Le piégeage des radicaux 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) a été dissous dans du méthanol à 0,1 mM. Dans un tube à essai, 750 µL de solution de miel diluée et 750 µL de DPPH dissous ont été mélangés et incubés pendant 50 min dans l'obscurité. La disparition de la couleur a été contrôlée à 517 nm. Les résultats ont été exprimés en concentrations de piégeage (SC50) (mg/ml) que les valeurs de SC50 représentaient la concentration d'extrait (mg/ml) nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux (Molyneux, 2004).

8. Evaluation des activités biologiques étudiées *in vivo*

8.1. Animaux d'expérimentation

Tous les animaux utilisés dans la partie expérimentale *in vivo* ont été des rats de souche Wistar, obtenus auprès de l'institut Pasteur d'Alger. Ceux-ci ont été élevés dans laboratoire de recherche

de pharmacognosie et Api-Phytothérapie (LPAP) de l'Université de Mostaganem. Toutes les procédures et protocoles expérimentaux utilisés dans cette étude ont été approuvés par le Comité institutionnel d'éthique animale (1205/c/08/CPCSEA, 21.04.08).

Les animaux ont été autorisés à s'adapter aux conditions de laboratoire avant le début de l'expérience. Tous les rats ont été maintenus dans des conditions standard (température de 25 ± 2 °C et dans un cycle lumière-obscurité de 12 :12 h/jour) pendant la période d'étude. Ils étaient nourris avec un régime standard et avaient un libre accès à l'eau de robinet.

8.2. Test de toxicité

Afin d'éviter tout éventuel risque de toxicité lors des tests biologiques, il était nécessaire de réaliser des essais de toxicité.

Le principe de ce test est d'observer l'apparition des signes de toxicité, changement de comportement : rigidité, sommeil, et mort ou autres manifestations. Ces observations sont établies pendant les premières 04 heures et régulièrement jusqu' à 24 heures puis on a suivi pendant 14 jours (OECD, 2008).

Ce test a été réalisé sur un effectif de 9 rats Wistar pesant (200 ± 20 g), répartis en trois lots de 3 rats pour chacun. La solution du miel a été administrée par voie orale (gavage).

- **Lot 1** : Reçoit la solution du miel à raison de 250 mg/kg.
- **Lot 2** : Reçoit la solution du miel à raison de 500 mg/kg.
- **Lot 3** : Reçoit la solution du miel à raison de 1000 mg/kg.

8.3. Evaluation de l'activité anti diabétique *in vivo*

Un effectif de 30 rats males, d'un poids corporel variant entre 200 et 300 g provenant a été choisi pour cette activité.

8.3.1. Induction du diabète

Le diabète a été induit chez des rats mettre à jeun pendant 6 à 8 heures, en utilisant l'injection intrapéritonéale (IP) d'une solution de streptozotocine (STZ) fraîchement préparée à une seule dose de 65 mg/kg (Furman, 2015).Le groupe témoin a reçu le tampon citrate de sodium.

Les groupes expérimentaux : D, DSH1 (1000mg/kg), DSH2 (500 mg/kg), DSH3 (250mg/kg) et DM sont devenus diabétiques dans les 48 heures suivant l'administration de streptozotocine

(STZ). Le diabète a été laissé se développer et devenir stable chez ces rats traités à la STZ sur une période de 2 semaines (Adewole et Caxton-Martins, 2006 ; Adeyemi *et al*, 2010).

8.3.2. Groupes expérimentaux et traitement

Les rats ont été répartis selon leurs poids corporels en six groupes de cinq chacun et ont reçu les traitements suivants :

- **Groupe C** : rats non-diabétique ont reçu de l'eau distillée par voie orale.
- **Groupe D** : Rats diabétiques ont reçu de l'eau distillée par voie orale.
- **Groupe DSH 1** : Rats diabétiques traités par le miel de Sidr par voie orale à raison de 1000 mg/kg.
- **Groupe DSH 2** : Rats diabétiques traités par le miel de Sidr par voie orale (500mg/kg).
- **Groupe DSH 3** : Rats diabétiques traités par le miel de Sidr par voie orale (250mg/kg).
- **Groupe DM** : rats diabétiques traités par la Metformine® par voie orale (33,33 mg/kg).

La solution du miel a été fraîchement préparée et administrée 2 semaines après que les rats ont été considérés comme diabétiques (taux de glucose supérieurs à 250 mg/dl). Cette solution a été administrée quotidiennement par voie orale (gavage) pendant 4 semaines. Le poids corporel et la glycémie ont été mesurés à des intervalles de sept jours après un jeûne de 6 heures au cours de la période d'étude de 8 semaines. Le sang a été prélevé à partir de l'extrémité de la veine caudale de la queue après un jeûne de 6 heures et la glycémie a été déterminée par un glucomètre (vital checks®). Le poids corporel a été noté en même temps à l'aide d'une balance électronique (Sartorius, Göttingen, Allemagne). La consommation d'eau a été mesurée chaque jour.

A la fin de l'expérimentation, les rats ont été sacrifiés après mises à jeun durant 6 heures. Le sang a été prélevé pour des analyses biochimiques, ainsi que le pancréas a été enlevé pour une étude histopathologie.

8.3.3. Analyses de quelques paramètres biochimiques

Le sang prélevé de la veine porte a été recueilli dans des tubes à essai héparine. Les échantillons de sang ont été centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 min avec une centrifugeuse (Hettich Zentrifugen, Allemagne). La couche supérieure (surnageant) a été prélevée et utilisée pour les tests lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL), hépatiques (TGO et TGP) et rénaux (créatinine, urée) avec un appareil d'analyse biochimique (Biosystems). Le potassium, le sodium et le chlore ont été analysés avec un ionogramme humain (Humalyte Plus).

8.3.4. Étude histologique

A la fin de l'expérimentation ci-dessus, l'étude histologique des pancréas prélevés a été effectuée au niveau de laboratoire de pharmacognosie & api-phytothérapie de l'Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, suivant le protocole de Marck (2010).

8.3.4.1. Fixation : Les pancréas prélevés sont fixés avec du formol dilué à 10%.

8.3.4.2. Macroscopie

- Les pancréas étaient pris en entier.
- Introduction de ces pancréas dans des cassettes d'inclusion, ces dernières ont été marquées sur leur bord.

8.3.4.3. Imprégnation (circulation)

A- Déshydratation

Introduction des cassettes dans des bains de déshydratation durant 4 heures en passant par 3 bacs d'alcool comme suite :

- Bac1 : éthanol 96% durant une heure,
- Bac2 : alcool éthanol à 96% durant une heure,
- Bac3 : Acétone durant deux heures,

B- Substitution

- Bac 4 : Toluène/ xylène durant deux heures.

C- Imprégnation

- Bac 5 : paraffine à 70°C durant une heure,

8.3.4.4. Inclusion (Enrobage)

Il se fait par la paraffine à 70°C pour former des blocs contenant les pièces. L'obtention des blocs qui seront utilisés pour donner de fines coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe des pièces.

8.3.4.5. Coupe (microtomie)

Des coupes de 4 μm sont réalisées à l'aide d'un microtome (Micros Razor), le ruban fractionné est porté sur une lame de verre. La lame est mise sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement et éviter la formation des plis. Les lames sont marquées sur leur bord par un crayon. Ensuite elles sont mises dans un plateau et l'incubation est effectuée sous une température de (37°C) dans l'étuve pendant toute la nuit.

8.3.4.6. Coloration

La coloration a lieu dans des bains spécifiques avec de l'Hématoxyline et l'Eosine, les échantillons sont traités par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme suit :

A- Déparaffinage

Bac : toluène/xylène pendant 10 minutes

B- Réhydratation

Bac : éthanol à 70% durant 5 minutes

Bac : éthanol à 80% durant 5 minutes

Bac : éthanol à 96% durant 5 minutes

Rinçage à l'eau durant 10 minutes

C- coloration

Bac : hématoxyline de Harris durant 5-10 minutes

Bac : solution de lavage (eau distillée) pour un simple rinçage

Bac : eau acidifié (quelques gouttes d'acide chlorhydrique), juste pour un trempage

Bac : solution de lavage (eau distillée) pour un simple rinçage

Bac : eau mélangé au carbonate de lithium, juste pour un trempage 2 à 3 fois

Bac : solution de lavage (eau distillée) pour un simple rinçage.

Bac : éthanol à 96% durant 2 minutes

Bac : éosine durant 5 minutes

Bac : acétone, juste pour un trempage afin de nettoyer les lames

Bac : toluène/xylène, juste pour un trempage

8.3.4.7. Montage des lames

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique (EUKITT) dont l'intérêt est de les conserver. Ainsi les lames sont prêtes à être observées au microscope après avoir été séchées.

8.3.4.8. Lecture microscopique

La lecture microscopique est réalisée par un photo-microscopique et chaque coupe est photographiée.

8.3.5. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes et l'écart-type à la moyenne (Moyenne \pm ESM). L'évolution statistique est effectuée en utilisant le test t de Student. La valeur trouvée par le calcul du t peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que : $P > 0,05$ = la différence non significative (ns), $P < 0,05$ = la différence significative *, $P < 0,01$ = la différence très significative **, $P < 0,001$ = la différence hautement significative ***.

8.4. Evaluation de l'activité cicatrisante *in vivo*

Un effectif de 36 rats femelles de souche Wistar, d'un poids corporel variant entre de 200 à 250 g a été choisi pour cette activité.

8.4.1. Groupes expérimentaux

Les animaux ont été répartis en deux groupes (groupe diabétique et groupe non diabétique) comme suivants :

A. Groupes diabétiques

Après l'induction du diabète par la méthode ci-dessus à raison de 60 mg/kg de STZ par voie intrapéritonéale (IP), les groupes diabétiques ont été répartis en trois groupes de sept animaux chacun

Groupe CD : les rats diabétiques témoins n'ont pas été traités par voie topique.

Groupe MD : les rats diabétiques ont été traités par voie topique avec de la pommade Madecassol®.

Groupe HD : les rats diabétiques ont été traités localement avec du miel de Sidr.

B. Groupes non diabétiques

Les rats non diabétiques ont été répartis en trois groupes de cinq animaux chacun :

Groupe CND : les rats témoins non diabétiques n'ont pas été traités par voie topique.

Groupe MND : les rats non diabétiques ont été traités par voie topique avec de la pommade Madecassol®.

Groupe HND : les rats non diabétiques ont été traités localement avec du miel de Sidr.

8.4.2. Provocation des plaies

Les étapes de l'expérimentation de l'effet cicatrisant ont été déroulées comme suit :

- Un jour avant l'expérience, Les rats ont été rasés à l'aide d'une tondeuse électrique au niveau du dos.
- Ils sont anesthésiés par le Kétamine® (100 mg/kg) et Lidocaïne® (10 mg/kg),
- Après le nettoyage de la partie rasée avec de l'alcool chirurgical, deux carrés (1x1cm) sont dessinés pour chaque rat au niveau des omoplates, entre les oreilles, de chaque côté de la colonne vertébrale, afin d'obtenir des plaies homogènes.
- les carrés tracés ont été coupé avec une pince à dissection et un ciseau stérile. Après provocation des plaies, Les rats ont été logés individuellement dans les cages.
- Les traitements (Madecassol® et miel) ont été administrés par une application topique de manière à réaliser une fine couche recouvrant entièrement la plaie une fois par jour pendant 13 jours (Figure 03).
- La surface des plaies est représentée sur une feuille transparente pour chaque rat quotidiennement afin de pouvoir suivre l'évolution des plaies et les mesurer par le logiciel Image-J.

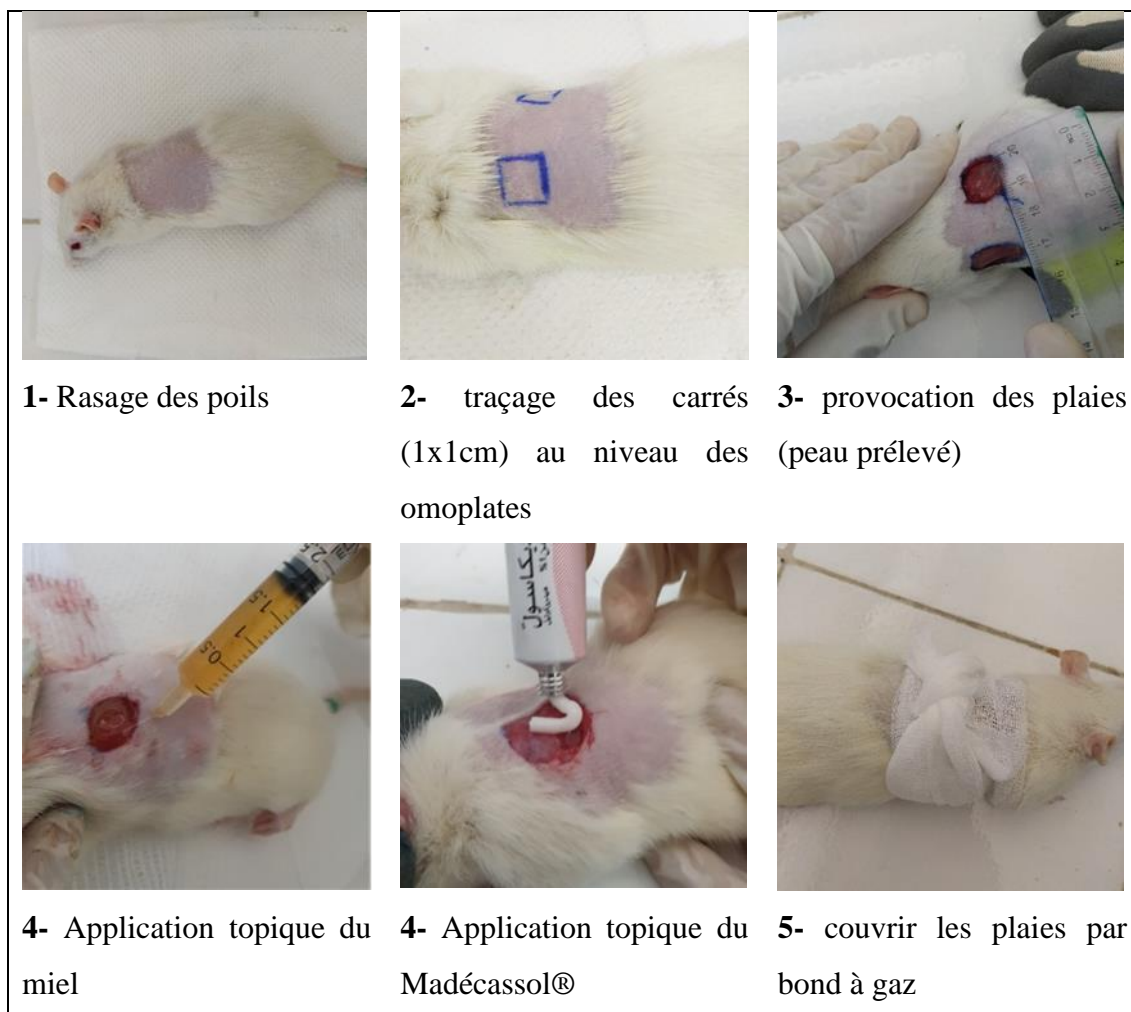


Figure 03 : la provocation des plaies et les traitements par une application topique.

8.4.3. Calcul de pourcentage de contraction des plaies

Le pourcentage de contraction de la surface de la plaie par rapport à la surface initiale a été mesuré selon la méthode décrite par Kim *et al* (2008) :

$$\% \text{ de contraction} = \frac{(S_0 - S_n)}{S_0} \times 100$$

Avec : **S_n** : Surface de plaie en cm² à J_n.

S₀ : Surface de plaie en cm² à J₀.

8.5. Evaluation de l'activité antiulcéreuse *in vivo*

Un effectif de 25 rats femelles de souche Wistar, d'un poids corporel compris entre 150 et 200g a été utilisé pour l'évaluation de l'effet anti ulcéreux.

8.5.1. Groupes expérimentaux

Les rats ont été répartis selon leurs poids corporels en cinq groupes de cinq rats chacun et ont reçu les traitements suivants qui ont été administré quotidiennement pendant sept jours par voie oral (gavage) (Djebli ,2020) :

- **Groupe C** : Rats ont reçu de l'eau distillée par voie oral.
- **Groupe U** : Rats ont reçu de l'eau distillée par voie orale.
- **Groupe UM 1** : Rats traités par le miel de Sidr à raison de 1 g/kg.
- **Groupe UM 2** : Rats diabétiques traités par le miel de Sidr à raison de 2 g/kg.
- **Groupe UL** : Rats traités par la Lansoprazole® à raison de 20 mg/kg.

8.5.2. Induction d'ulcère

Selon Djebli (2020), l'induction d'ulcère aux rats se fait par la manière suivante : Au 6^{ème} jour du traitement, avant l'induction d'ulcère, les rats ont été mis à jeun pendant 24 heures pour assurer un estomac vide. Après la terminaison de ce temps, les rats ont été reçu la solution ulcérogène (HCl 0,6M et éthanol 80%) par gavage. Une heure après l'administration de cette solution, les rats ont été anesthésiés et sacrifiés.

8.5.3. Paramètres étudiés pour l'évaluation d'ulcère

Après avoir sacrifié ces animaux, le suc digestif a été prélevé pour déterminer son volume, son pH. Ensuite, il a été centrifugé et récupéré le surnageant pour mesurer également son pH, volume et son acidité.

L'estomac a été prélevé et lavé par une solution saline. Ceci a été suivi d'un examen macroscopique de l'estomac pour la détection d'éventuelles lésions sur la muqueuse. Puis chaque estomac propre fraîchement enlevé a été divisé en deux parties. L'une des pièces a été utilisée et conservé dans le formol à 10% pour l'examen histopathologie.

8.5.3.1. Examen macroscopique d'ulcère gastrique

L'estomac prélevé a été ouverte au niveau de la grande courbure, la peser à l'aide d'une balance de précision (NEWACALOX, Chine). Puis l'étaler sur une surface blanche pour prendre des bonnes photos. A la fin, les photos ont été traitées par le programme Image-J pour mesurer la surface de l'estomac et d'ulcère qui a présenté auquel. Ces surfaces ont été permet de calculer le pourcentage d'ulcère et d'inhibition.

- Calcul du pourcentage d'ulcère

Le pourcentage d'ulcère est le rapport de la surface d'ulcère sur la surface d'estomac. Il a été calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'ulcère} = \frac{SU}{SE} \times 100$$

Avec : SU : la surface d'ulcère.

SE : la surface d'estomac.

- Calcul du pourcentage d'inhibition

Le pourcentage de d'inhibition a été calculé selon la méthode suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(SUc - SUt)}{SUc} \times 100$$

Avec : SUc : la surface d'ulcère du groupe control

SUt : la surface d'ulcère du groupe traité

8.5.3.2. Détermination du pH et du volume du suc digestive

Au premier lieu, le volume et le pH du suc digestif ont été mesuré juste après le prélèvement à l'aide d'un pH-mètre (WTW Ph330). Ensuite, le suc digestif a été centrifugé à 3000 trs /min par une centrifuge (Rotofix 32 a Hettich Centrifuge) pendant 15 minutes. Le surnageant a été prélevé et mesuré son pH et son volume (Blhoucine *et al*, 2018).

8.5.3.3. Détermination de l'acidité du suc digestif

L'acidité a été déterminé par la méthode de titrage suivante : dans un bécher de 50 ml, mettre 1 ml du surnageant et 1 ml de l'eau distillé avec agitation, ajouter deux gouttes de phénolphthaléine. Le titrage a été fait par le NaOH 0,01N jusqu'à l'apparition d'une couleur rose claire permanente. L'acidité a été exprimée en mEq/l et calculée par la formule suivante :

$$\text{Acidité} = \frac{V(\text{NaOH}) \times N \times 100}{0,1}$$

Avec : V (NaOH) : le volume ajouté de NaOH

N : la normalité de NaOH

8.5.4. Etude histologique

Les étapes suivies dans cette étude histologique sont les mêmes que celles réalisées dans l'étude histologique de l'activité antidiabétique.

Résultats et Discussion

1. Analyses physicochimiques et spectre des Sucres

Les résultats d'analyses des paramètres physicochimiques du miel du Sidr montrent que le pH est égale 4,89. La conductivité électrique est 0,28 mS/cm. Le pouvoir rotatoire (-0, 25). L'humidité (8,2%). La matière sèche (92). La quantité de proline est très importante (909.17 ± 12.06 mg/kg).

Les Analyses des sucres par HPLC-RID montrent que la teneur des sucres monosaccharides (Fructose et glucose) dans le miel de Sidr est comme suit : Fructose (37,27%) et le glucose (29,23%). Alors que le pourcentage de saccharose est 6,39 % et le taux du Maltose est 0 %. Tandis que le rapport de Fructose / glucose est égale 1,275 et la somme des deux (teneur en fructose et en glucose) est 66,5 % (Tableau 2).

Tableau 2 : Paramètres physico-chimiques, Analyses des sucres par HPLC-RID, le rapport fructose/ Glucose et la somme de fructose et de glucose du miel du Sidr. Les pourcentages des sucres ont été indiqués dans 100 g du miel. (ND : non détecté)

Paramètres physicochimiques du miel du Sidr	Valeurs	Spectre des sucres du miel du Sidr	Valeurs (%)
Acidité (pH)	4.89	Fructose	37.27
Conductivité (mS/cm)	0.28	Glucose	29.23
Optical rotation	-0.25	Saccharose	6.39
Teneur en eau %	8.2	Maltose	ND
Brix	92	F/G	1.275
Proline (mg/kg)	909.17 ± 12.06	F+G	66.5

2. Profile phénoliques du miel du Sidr

Les composés phénoliques détectés par HPLC du miel du Sidr (mesuré en $\mu\text{g/g}$ d'échantillons) montrent dans le tableau (3). On a remarqué qu'il y a des composés non-détectés dans ce miel tel que l'acide gallique, l'acide caféique, l'acide syringique, l'epicatechin, le Myricetin et le hespérétine. Tandis qu'on a détecté les composants suivants : acide p-OH benzoïque (0,492), catéchine (1,7) ; acide p-coumarique (0,852) ; acide férulique (0,994) ; rutine (4,227) ; Luteolin (0,0051) et Pinocembrine (2,224), Daidzein (0.325), Acide t-Cinnamique (1.476). Le Resveratrol (28.124 $\mu\text{g/g}$), Chrysin (14.607 $\mu\text{g/g}$), Acide protocatéchique (10.945 $\mu\text{g/g}$) et Ester phénylique de l'acide caféique (CAPE) (6, 89 $\mu\text{g/g}$) ont été détectés et considérés comme des composants majeurs de ce miel (Figure 4).

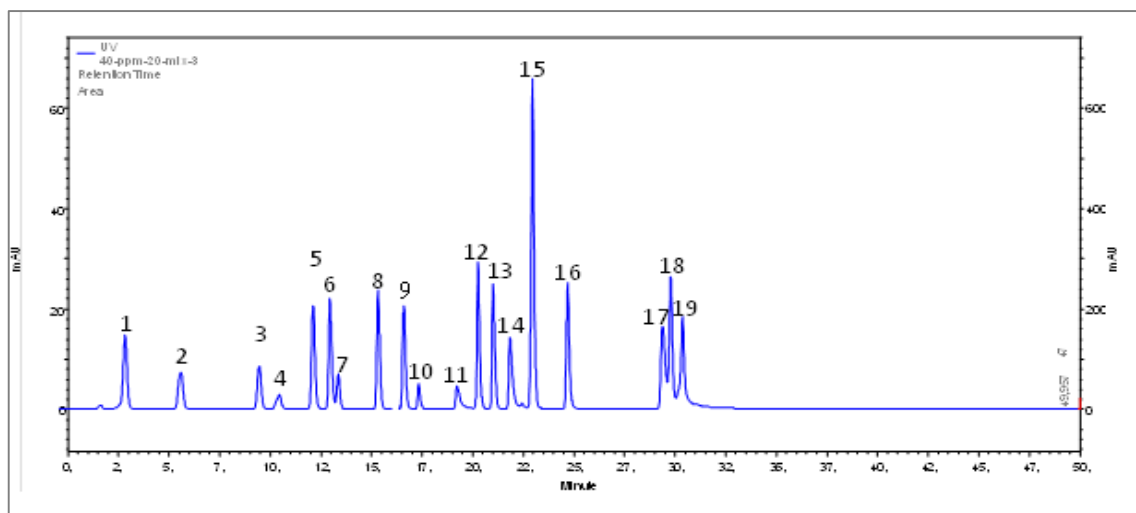


Figure 4 : Les composés phénoliques détectés dans le miel du Sidr Algérien par l’HPLC (Acide gallique, 2. Acide protocatéchuique, 3. Acide p-OH benzoïque, 4. Catéchine, 5. Acide caféique, 6. Acide syringique, 7. epicatechin, 8. acide p-coumarique, 9. acide férulique, 10. Rutine, 11. Myricetin, 12. resveratrol, 13. daidzein, 14. Luteolin, 15. Acide t-cinnamique, 16. Hespérétine, 17. Chryisine, 18. Pinocembrine, 19. Ester phénylique de l'acide caféique (CAPE).

Tableau 3 : le profil phénolique du miel du Sidr Algérien.

profil phénolique	Valeurs (µg/g)
Acide gallique	ND
Acide protocatéchuique	10.945
acide p-OH benzoïque	0.492
Catéchine	1.7
Acide caféique	ND
Acide syringique	ND
Epicatechin	ND
Acide p-coumarique	0.852
Acide férulique	0.994
Rutine	4.227
Myricetin	ND
Resveratrol	28.124
Daidzein	0.325
Luteolin	0.0051
Acide t-Cinnamique	1.476
Hespérétine	ND
Chryisine	14.607
Pinocembrine	2.224
Ester phénylique de l'acide caféique (CAPE)	6.890

3. Détermination des polyphénols totaux, flavonoïdes et activités antioxydantes

Le tableau (4) révèle les caractérisations antioxydantes du miel du Sidir (flavonoïdes et phénols totaux, DPPH et FRAP). Ce miel contient $1,20 \pm 0,20$ mg/QE/100g des flavonoïdes et $47,35 \pm 3,35$ mg GAE/100 g des phénols totaux. Ainsi dans ce travail, on a utilisé deux méthodes pour déterminer le pouvoir antioxydante (FRAP et DPPH), où la concentration du miel nécessaire pour inhiber 50% de la DPPH a été estimée à 229,24 mg / ml. Tandis que le test FRAP a montré que la capacité du miel de Sidir à réduire les ions ferriques était évaluée à $1,504 \mu\text{mol de FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / \text{g}$.

Tableau 4 : teneurs des polyphénols totaux et flavonoïdes qui ont présenté dans le miel du Sidir et sa pouvoir antioxydante (FRAP et DPPH)

Caractères antioxydantes	Valeurs
Teneurs des polyphénols totaux (mg GAE/100 g)	47.35 ± 3.35
Teneur des flavonoïdes (mg QE/100 g)	1.20 ± 0.20
Capacité antioxydante total (FRAP) ($\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O/g}$)	1.504 ± 0.70
Activité de piégeage du radical libre (mg/ml)	229.24 ± 4.20

4. Tests de toxicité

Aucun signe de toxicité chez les rats n'a été noté après l'administration des différentes doses du miel (250, 500 et 1000 mg/kg), pendant 14 jours de surveillance.

5. Evaluation de l'activité anti diabétique *in vivo*

5.1. Évolution de la glycémie

A J0 le taux de la glycémie était normal chez tous les rats de l'expérimentation.

Après 48 heures (J 2) de l'administration de STZ les rats ont été rendus diabétiques. Le taux de la glycémie pendant les deux semaines précédées le traitement (J2-J16) a été augmenté partiellement pour tous les lots de l'expérimentation.

Pendant les quatre semaines du traitement (J16-J44) le taux de glycémie a été diminué pour les lots diabétiques traités par le miel (1000 et 250 mg/kg) par contre le lot diabétique reste stable. Pendant les deux semaines qui suivent le traitement on a remarqué une diminution significative du taux de glucose chez les rats diabétiques traités par le miel comparativement au lot diabétique. Le lot Témoins a un taux glycémique presque stable tout au long de l'expérimentation (Figure 5).

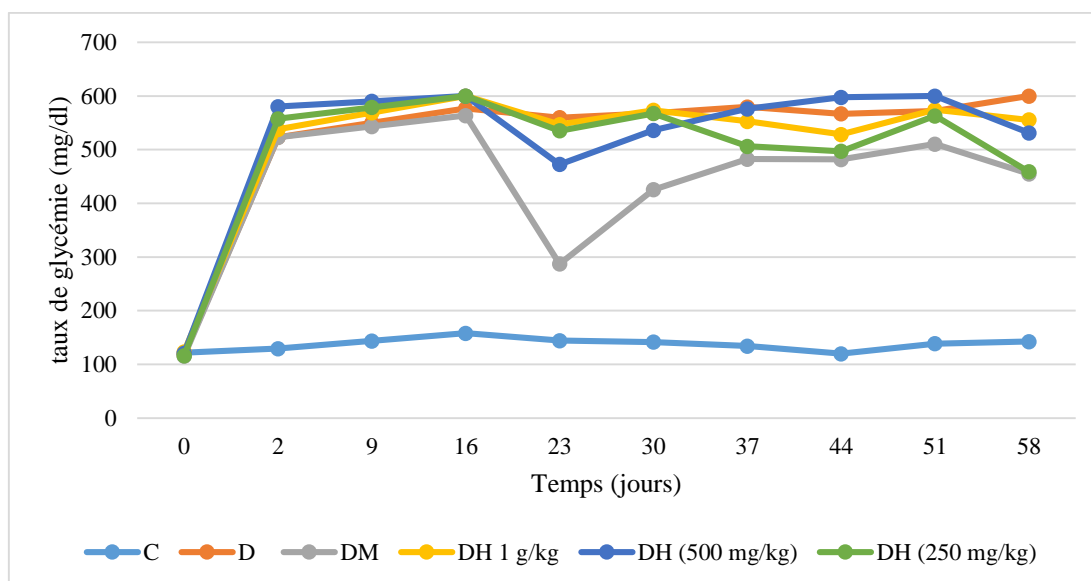


Figure 5 : L'évolution du taux de glycémie chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel DSH (250, 500 et 1000 mg/kg), les rats traités par Metformine® (DM) et les rats témoins (C) durant 58 jours.

5.2. Evolution pondérale

Une diminution hautement significative a été remarquée dans le gain de poids corporel chez tous les rats des lots diabétique comparativement au lot témoin pendant les deux mois de l'expérimentation. Tandis que une diminution non significative a été signalé chez les rats des lots diabétiques traités par le miel (DSH 250 mg/KG, DSH 500 mg/kg et DSH 1000 mg/kg), et signification pour le lot diabétique traité par metformine comparativement aux rats du lot diabétique. (Tableau 05).

Tableau 05 : le changement du poids corporel pendant l'expérimentation des rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000mg/kg) et par le Metformine® (DM).

Groupes	Poids corporel			
	Avant traitement (S1)	Durant le traitement (S3, S4, S5 et S6)	Après traitement (S8)	Gain (g)
C (Control)	219,2 ± 4,55	273,85 ± 14,53	301 ± 10,03	81,8 ± 10,64
D (Diabétiques)	281,2 ± 16,66	204,75 ± 9,14	199 ± 39,95	-82,2 ± 34,01***
DSH (250mg/kg)	225 ± 5	152,97 ± 3,61	176,5 ± 6,01	-48,5 ± 6,64***
DSH (500mg/kg)	234 ± 1,58	159,24 ± 4,06	164,75 ± 16,72	-69,25 ± 15,27***
DSH (1000mg/kg)	256,6 ± 15,42	160,98 ± 2,85	163,25 ± 5,12	-93,35 ± 16,02***
DM Metformine®	204 ± 1,63	178,06 ± 7,47	186,25 ± 33,31	-17,75 ± 33,47***+

Après l'administration de STZ, le poids corporel a été diminué pour tous les lots diabétiques traités (DSH 1000 mg/kg : 256,6 à 173,2g ; DSH 500 mg/kg : 234 à 164,4g ; DSH 250 mg/kg : 255 à 164,2g ; DM : 204 à 175,75g) jusqu'à le début du traitement, une faible amélioration de leurs poids a été remarqué après le traitement (DM : 168,5 à 186,25g ; DSH 1000mg/kg : 159 à 163,25g ; DSH 500 mg/kg : 154,2 à 164,75g ; DSH 250 mg/kg : 149,2 à 176,5 g). Le poids du lot témoin a été en augmentation tout au long de l'expérimentation (219,2 à 301 g) par contre le poids du lot diabétique a été diminué de 281,2 à 199 g (Figure 06).

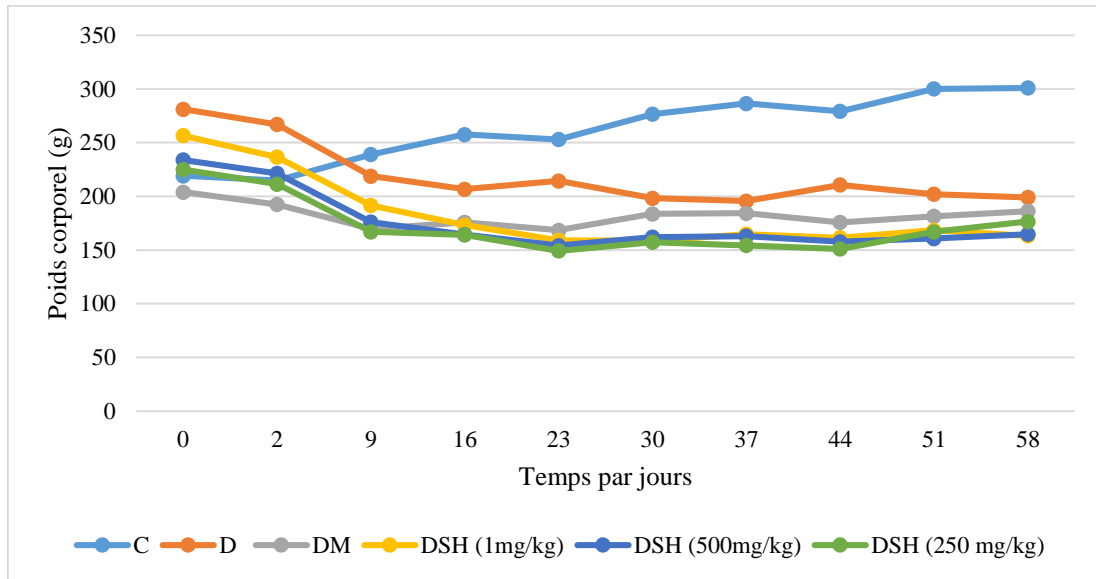


Figure 06 : Evolution pondérale des rats témoins (C), diabétiques (D), rats traité par le Metformine® (DM) et rats traité par le miel à différentes doses DSH : (250, 500 et 1000 mg/kg) durant 58 jours.

5.3. Consommation d'eau

La consommation d'eau chez les lots diabétiques a été plus élevée et irrégulière (entre 90,6 à 145,8 ml/semaine), par rapport à la consommation chez les rats témoins qu'elle était normal et presque stable (entre 21,29 à 29,74 ml/semaine) (Figure 07).

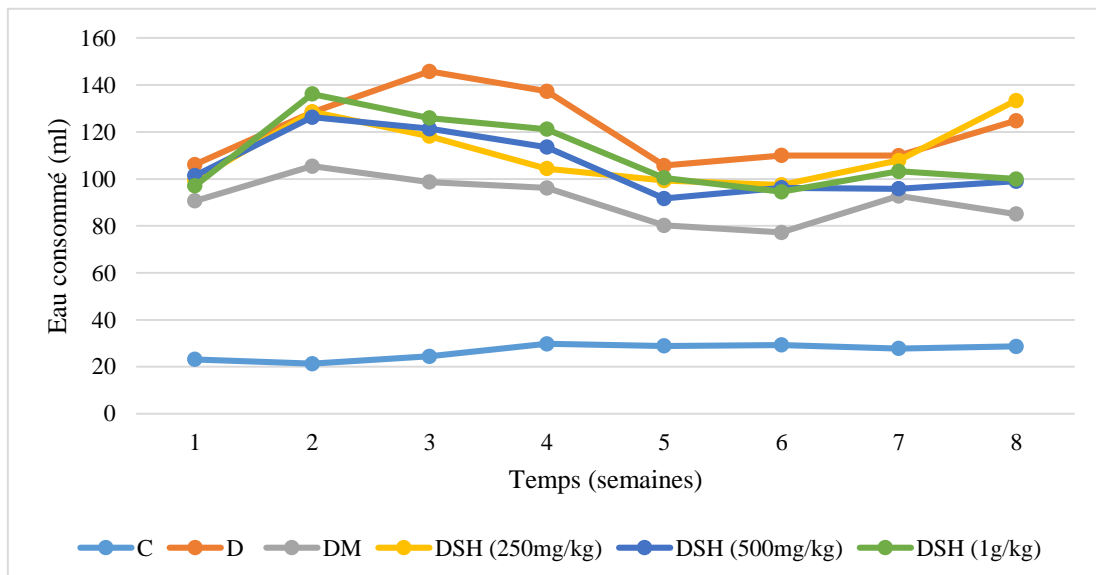


Figure 07 : consommation d'eau chez les rats témoins (C), diabétiques (D), rats traité par le Metformine® (DM) et rats traité par le miel à différentes doses (DSH : 250, 500 et 1000 mg/kg) durant 58 jours.

5.4. Paramètres biochimiques étudiés après le sacrifice

A. Bilan lipidique

Le taux de cholestérol chez les rats diabétiques a été plus élevé (0,54g/l) comparativement aux rats témoins (0,375±0,007g/l), ainsi que chez les rats diabétiques traités a été presque similaire à celle du lot témoin (DSH 1000 mg / kg : 0.38 ; DSH 500 mg / kg : 0.39).

Le taux de triglycéride noté est de (D:0,55 g/l ; DHM 20% : 0,64 g/l et T+ : 0,695±0,11g/l) il semble plus élevé que ce du témoin (0,345±0,007g/l), tandis que chez les groupes DHM 5% et DHM 10% est de 0,41g/l , 0,46g/l respectivement c'est presque semblable à celle de ce témoin .Le taux de HDL du lot diabétique a été un peu élevé (0,575± 0,01g/l) que le lot témoin (0,49±0,04g/l), et le lot DM5% (0,43 ± 0 g/l) a été un peu moins que le lot témoin. (Tableau 06).

Tableau 06 : Bilan lipidique chez les rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000mg/kg) et par le Metformine® (DM).

	CHL (g/l)	TRG (g/l)	HDL (g/l)
C	0,375 ± 0,007	0,345 ± 0,007	0,49 ± 0,04
D	0,54 ± 0	0,55 ± 0	0,575 ± 0,01
DM	0,41 ± 0,01	0,695 ± 0,11	0,565 ± 0,01
DSH 250 mg/kg	0,42 ± 0	0,41 ± 0	0,43 ± 0
DSH 500 mg/kg	0,39 ± 0	0,46 ± 0	0,565 ± 0,09
DSH 1 g/kg	0,38 ± 0	0,64 ± 0	0,52 ± 0,16

B. Bilan hépatique

La mesure de l'activité enzymatique des transaminases (TGP et TGO) a montré que

Le taux de TGO chez les rats du lot diabétique (48,5 ± 13,44 UI/l) a été plus faible que chez le lot témoin (81,5 ± 2,12 UI/l) même pour les lots diabétiques traités par le miel a été dans la limite de le normal. Tandis que le taux du lot traité par le Metformine a été plus élevé que les normes.

Le taux de TGP chez les rats des lots diabétiques (D : 121 ± 0 ; DSH 500 mg/kg : 137,5 ± 6,36 ; DM: 176,5 ± 48,79 UI/l) a été plus élevé comparativement au lot témoin (59 ± 2,83 UI/l), alors que le taux des lots DSH 1000 mg/kg (83,5 ± 53,03 UI/l) et DSH 250 mg/kg (87 ± 4,24 UI/l) a été proche à celle de lot témoin (Tableau 07).

Tableau 07 : Bilan hépatique chez les rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000mg/kg) et par le Metformine® (DM).

	TGO (UI/l)	TGP (UI/l)
C	81,5 ± 2,12	59 ± 2,83
D	48,5 ± 13,44	121 ± 0
DM	226,5 ± 14,85	176,5 ± 48,79
DSH 250 mg/kg	120 ± 22,63	87 ± 4,24
DSH 500 mg/kg	108 ± 8,49	137,5 ± 6,36
DSH 1 g/kg	95 ± 0	83,5 ± 53,03
DSH 1 g/kg	95 ± 0	83,5 ± 53,03

C. Bilan rénal

Les résultats du bilan rénal étudié a montré que :

Le taux d'urée chez les rats du lot témoin (C) et du lot traité par le miel (DSH 250 mg/Kg) est de (0,265 ± 0,04 g/l) et (0,42 ± 0g/l) respectivement. Par contre chez le reste des lots le taux est très élevé (Tableau 08).

Le taux de créatinine chez le lot diabétique est de (3,96 ± 3,96mg/l) moins que chez le lot témoin (7,145 ± 0,22mg/l), le taux chez les lots diabétiques traités a été très proche à celle du lot témoin (Tableau 08).

Le taux de potassium (K) trouvé chez tous les lots diabétique et diabétiques traités a été très élevé que chez le lot témoin (Tableau 08).

Le taux de sodium (Na) de tous les lots expérimentaux a été presque similaire à celle de lot témoin (Tableau 08).

Le taux de chlore (Cl) a été presque identique pour tous les lots (Tableau 08).

Tableau 08 : Bilan rénal (urée, créa, K, Na et Cl) chez les rats témoins (C), Diabétiques (D), traité par le miel (DSH : 250,500 et 1000 mg/kg) et par le Metformine® (DM).

	Urée (g/l)	Créa (mg/l)	K (MMol/l)	Na (MMol/l)	Cl (MMol/l)
C	0,265 ± 0,04	7,145 ± 0,22	4,74± 0,04	135,75± 3,32	105,15± 1,63
D	0,5 ± 0	3,96 ± 3,96	10,1± 0	130,9± 0,28	101,95± 1,48
DM	0,55 ± 0,03	5,87 ± 0,75	8,48± 0,38	115,85± 16,05	96,55± 5,73
DSH 250 mg/kg	0,42 ± 0	6,82 ± 1,67	10,9± 0	124,35± 6,15	93,7± 3,68
DSH 500 mg/kg	0,51 ± 0	6,63 ± 0,42	10,1± 0	139,3± 2,89	105,8± 0
DSH 1 g/kg	0,5 ± 0	7,09 ± 0,35	12,4± 0	145,35± 2,9	104,5± 1,27

5.5. Etude histopathologie du pancréas

Une atrophie des îlots de Langerhans avec une diminution de la quantité et une destruction de la structure dans les pancréas a été observée chez les rats diabétiques ainsi qu'il y a une nécrose cellulaire à leurs niveaux. Alors que les îlots observés chez les rats témoins ont des tailles, d'aspect et de nombre normaux, avec la présence cellulaire à leurs niveaux.

L'examen microscopique des pancréas des rats diabétiques traités par le metformine, montre que le nombre des îlots est plus élevé que ce des rats diabétique, et moins que les rats témoins. Il y a des îlots ont un aspect et une taille moins sains que celles des rats témoins et aussi plus sains que les îlots des rats diabétiques, mais il y a d'autres sont similaire à celle des rats diabétique qu'ils sont des tailles et des formes anormaux avec un manque cellulaire

L'étude histologique des pancréas des rats diabétiques traités par le miel a différentes doses, montre qu'il y a une légère amélioration au niveau cellulaire, morphologique des îlots et aussi plus nombreux par rapport aux rats diabétiques, mais moins que celle des rats témoins.

On a observé aussi que la dose du miel à 250 mg/kg a une amélioration mieux que la dose à 500 mg/kg. Cette dernière est mieux que la dose à 1000 mg/kg (Figure 8).

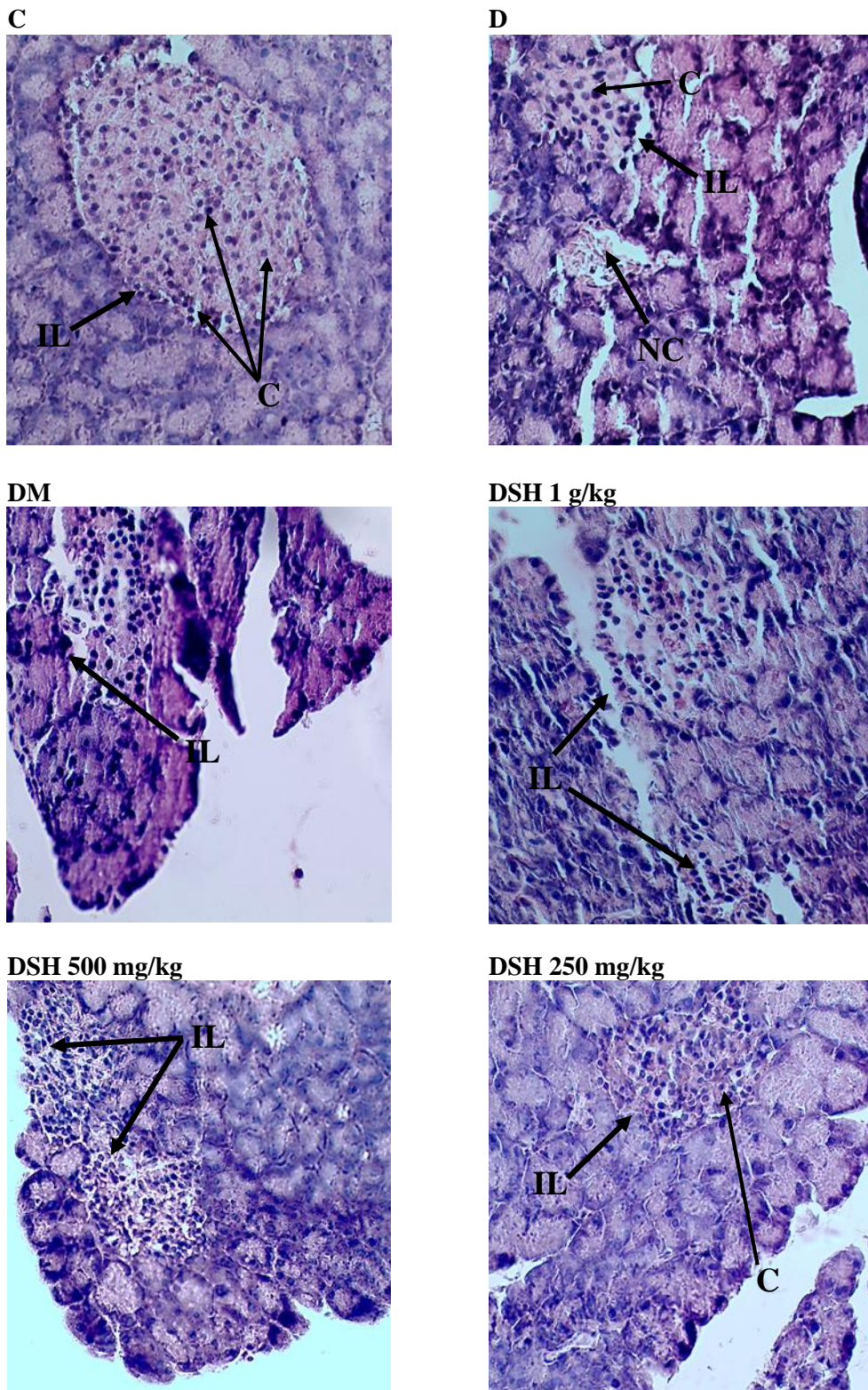


Figure 8 :Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins (C), rats diabétiques (D)et rats diabétiques traités par la metformine® (DM) et par le miel(DSH : 250, 500 et 1000 mg/kg) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40).

6. Evaluation de l'activité cicatrisante

6.1. Cicatrisation chez les rats diabétiques

On a pris des photos des plaies des rats chaque jour pendant dix jours, ces photos montrent que la cicatrisation des plaies chez les lots diabétiques traités par le miel et le Madécassol est presque similaire, jusqu'au huitième jour la guérison n'est pas importante, mais après ce jour est très importante. Tandis que chez le rat diabétique témoin pendant les 10 jours, la cicatrisation n'est pas importante (figure 9).

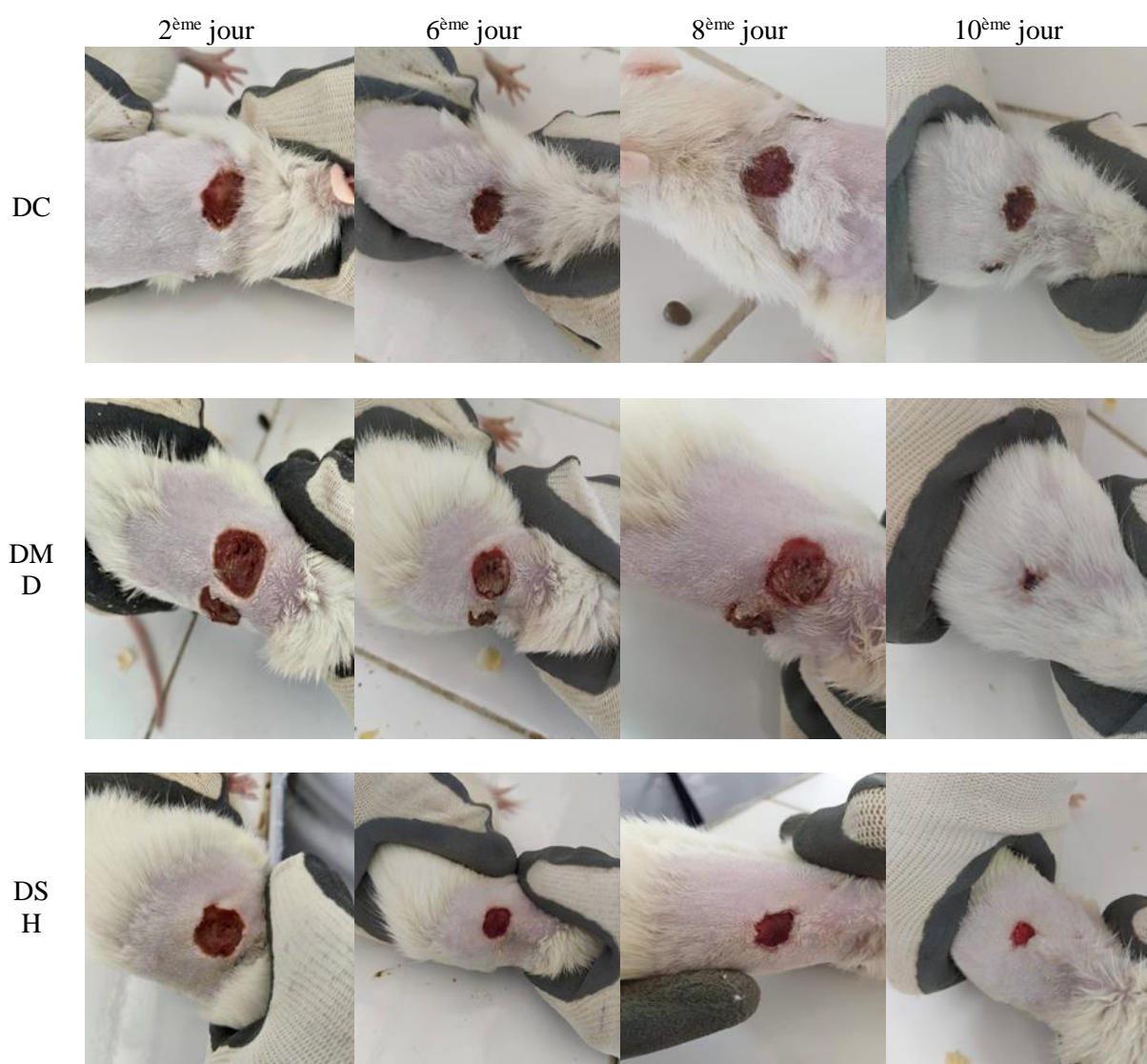


Figure 9: effet du miel du Sidir et de Madécassol sur la cicatrisation des plaies chez les rats diabétiques au 2^{ème}, 6^{ème}, 8^{ème} et 10^{ème} jours d'expérimentation. DC : lot control diabétique, DM : lot diabétique traité par le Madécassol. DS : lot diabétique traité par le miel du Sidr.

La figure (10) montre le pourcentage de contraction des plaies chez les rats diabétiques cicatrisés pendant 13 jours d'expérimentation. Selon la figure on a remarqué que tous les

pourcentages des contractions ont augmentés tout au long de l'expérimentation chez tous les lots, sauf le lot DMD, on a noté qu'il y a une diminution au troisième jour puis commencé d'augmenter dès ce jour. A la fin de l'expérimentation, le pourcentage de contraction des plaies chez les lots DM et DMD est presque identique, le pourcentage du lot DC est inférieur aux lots DM et DMD.

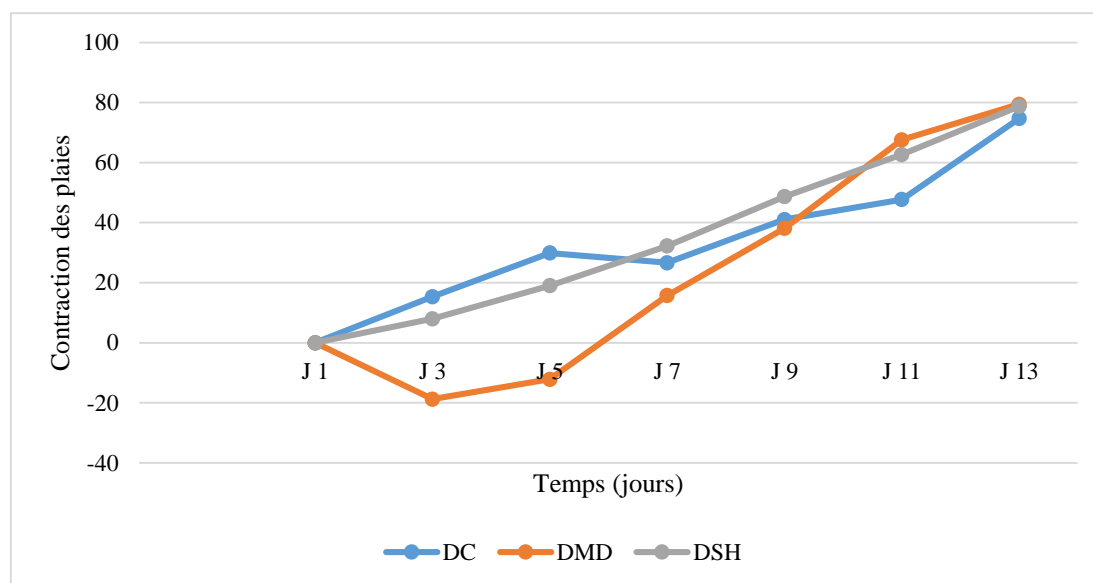


Figure 10: l'évolution des pourcentages de contraction des plaies pendant l'expérimentation (13 jours). DC : lot control diabétique, DMD : lot diabétique traité par le Madécassol. DSH : lot diabétique traité par le miel du Sidir.

Selon la figure (11), on a constaté qu'au 7^{ème} jour (J 7), la cicatrisation est importante chez les rats diabétiques traités par le miel (32,23 %) que chez les rats diabétiques traités par Madécassol® (15,73%) et les rats diabétiques témoins (26,65%), aussi le processus de la cicatrisation du lot DC est plus important que la cicatrisation du lot DMD. Au 10^{ème} jour (J 10), la cicatrisation des plaies chez les rats diabétiques traités par le miel (58,58%) est un peu plus que le lot traité par le Madécassol® (54,26%). Elle est aussi plus élevée que les rats diabétiques témoins (44,75%). Au 13^{ème} jour, la cicatrisation chez tous les lots diabétiques est importante par rapport au début de l'expérimentation et elle est presque identique pour les lots diabétiques traités par le Madécassol (DMD : 79,39%) et par le miel du Sidir (DM : 78,73%). Ces derniers leurs cicatrisation sont un peu plus que la cicatrisation du lot diabétique témoin (DC : 74,66).

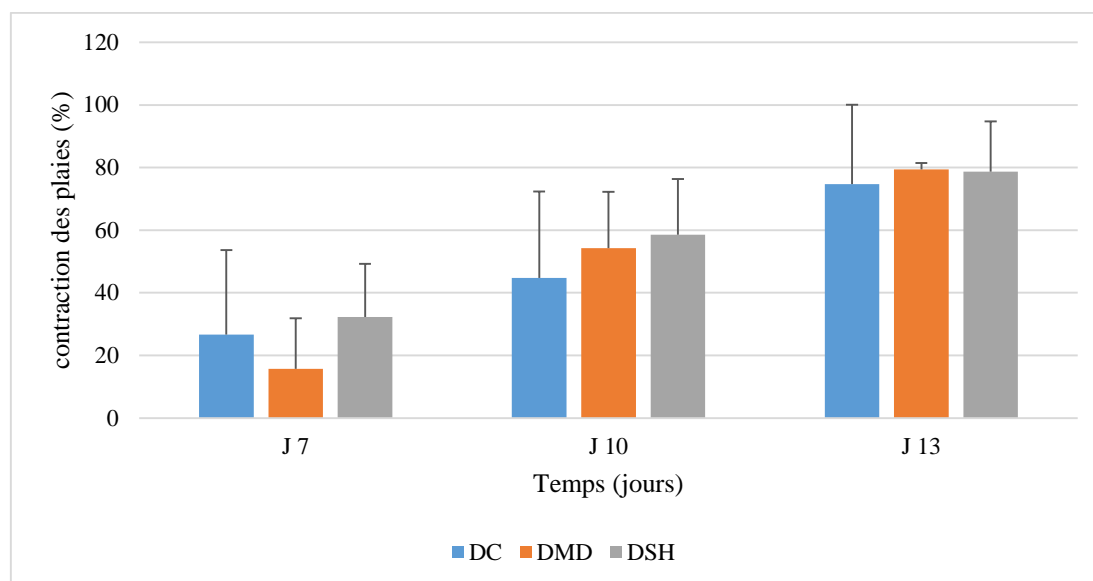


Figure 11: moyen du pourcentage de contraction chez les rats diabétiques cicatrisés aux 7^{ème}, 10^{ème} et 13^{ème} jours. DC : lot control diabétique, DMD : lot diabétique traité par le Madécassol. DSH : lot diabétique traité par le miel du Sidir.

6.2. Cicatrisation chez les rats non diabétiques

Les photos des plaies des rats qu'on a tiens chaque jour pendant dix jours pour nous permettre de mesurer les surfaces des plaies. On a montré dans la figure (12) des photos des rats aléatoire de chaque lot. Ces photos montrent qu'au 2^{ème} jour, la plaie du lot témoin non diabétique a été semblée rouge et brillante, tandis que l'œdème est apparu sur la plaie du lot traité par Madécassol. Alors que une couche jaunâtre paru sur la plaie du lot traité par le miel. Au 6^{ème} jour, la formation des croûtes un peu épaisse sur les plaies des lots témoin et traité par le miel ainsi leurs détachement de la bordure des plaies. Par contre la croute de plaie du lot traité par Madécassol n'est pas détachée de la bordure. Au 8^{ème} jour, la croute de rat témoin est très épaisse et reste attacher sur la plaie. Tandis que pour les rats traités par le miel et le Madécassol leurs croutes ont enlèves donc la plaie est petite et rose. Au 10^{ème} jour, toutes les surfaces des plaies des rats sont très petites avec un couleur rose par rapport au début de l'expérimentation.

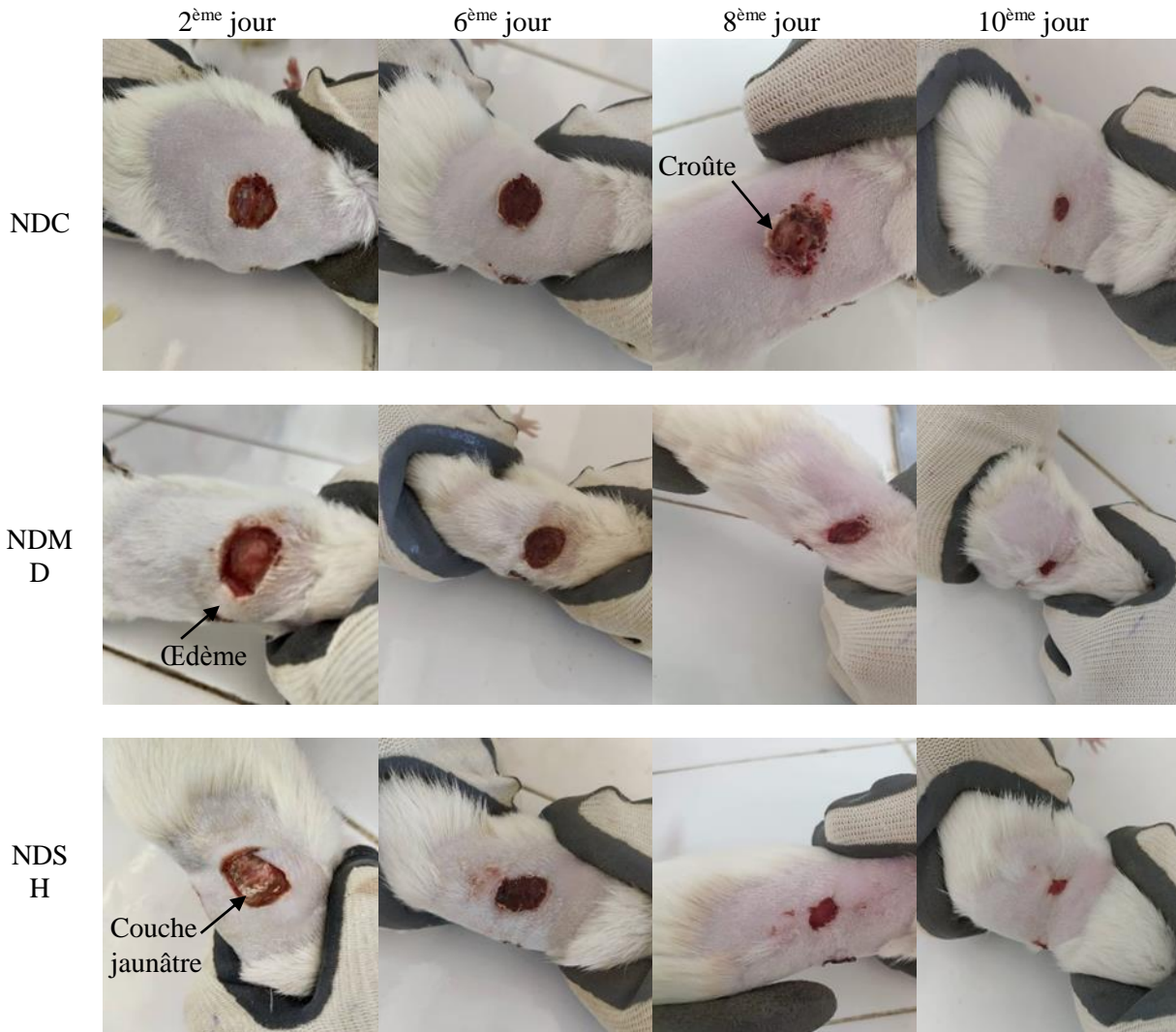


Figure 12: Effet du miel du Sidir et de Madécassol sur la cicatrisation des plaies chez les rat non diabétiques au 2^{ème}, 6^{ème}, 8^{ème} et 10^{ème} jours d’expérimentation. NDC : lot control non-diabétique, NDMD : lot non diabétique traité par le Madécassol. NDSH : lot non diabétique traité par le miel du Sidir.

On a remarqué que tous les pourcentages des contractions ont augmentés tout au long de l’expérimentation chez tous les lots non diabétiques. Il atteints 93,53% chez les rats non diabétiques traité par le miel et 84,42% chez les rats non diabétiques traité par Madécassol®. Comparativement au lot des rats non diabétiques témoins 89,57%. (Figure 13).

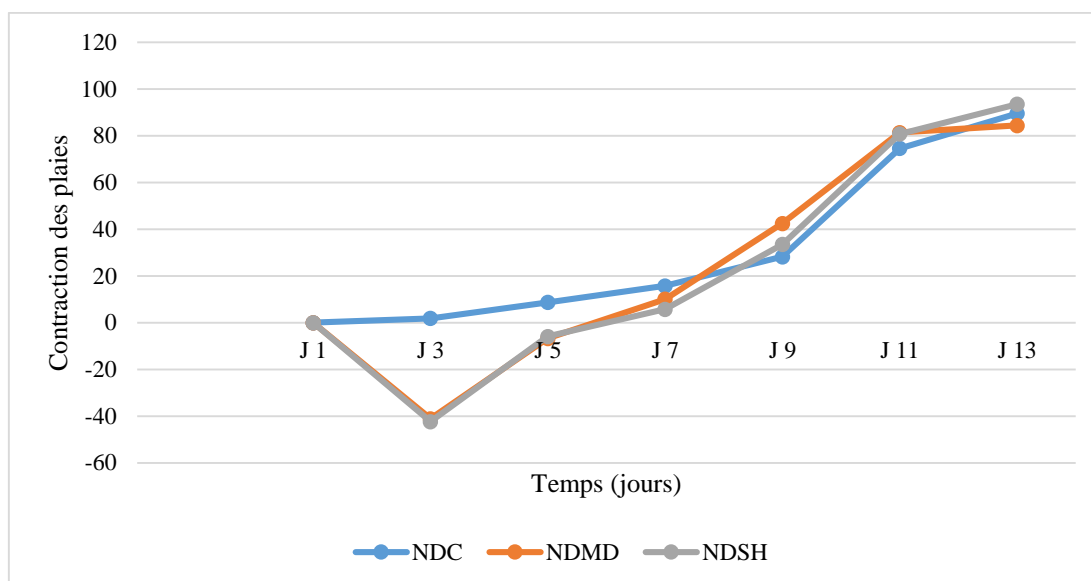


Figure 13: évolution des pourcentages de contraction des plaies pendant l'expérimentation (13 jours). NDC : lot control non-diabétique, NDMD : lot non diabétique traité par le Madécassol. NDSH : lot non diabétique traité par le miel du Sidr.

Selon la figure 14, le phénomène de la cicatrisation chez les rats non diabétiques au 7^{ème} jour est élevé chez le lot NDC (15,77%) comparativement au lot NDMD (10,09%). La guérison de ce dernier est supérieure que le lot NDM (5,8à%). On a remarqué que la cicatrisation chez les rats Non-diabétiques est importante au 10^{ème} jour (J 10) comparativement au 7^{ème} jour. Elle est comme suit NDMD : 77,69%, NDM : 72,37% et NDC : 67,75%. Ainsi que au 13^{ème} jour, la cicatrisation est importante pour tous les lots non-diabétiques par rapport au 7^{ème} jour. La cicatrisation du lot NDM (93,53%) presque arrivé au pourcentage de la contraction des plaies totale (100%), elle est aussi supérieure au lot NDC (89,57%) et au lot NDMD (84,42%).

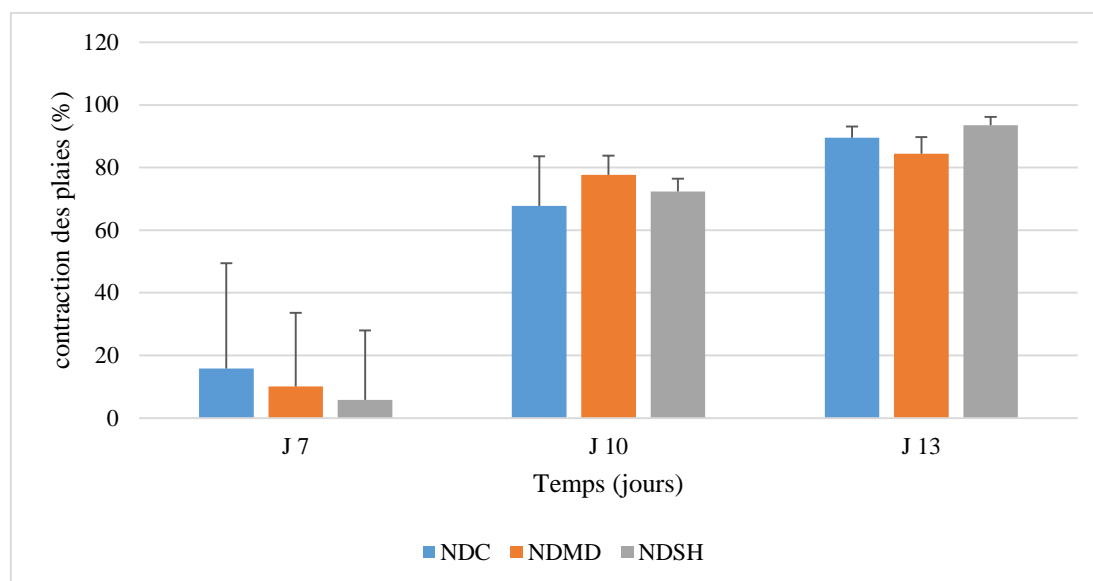


Figure 14 : moyen du pourcentage de contraction chez les rats non diabétiques cicatrisés aux 7^{ème}, 10^{ème} et 13^{ème} jours. NDC : lot control non-diabétique, NDMD : lot non diabétique traité par le Madécassol. NDSH : lot non diabétique traité par le miel du Sidir.

7. évaluation de l'activité antiulcéreuse *in vivo*

7.1. Examen macroscopique de l'estomac

A. Observation à l'œil nu

Les photos des estomacs des rats ont été prises juste après la dissection et le prélèvement des estomacs pour permettre de mesurer les surfaces d'ulcère et de l'estomac. La figure (15) a été montrée des photos des estomacs des rats aléatoires de chaque lot. Ces photos montrent que l'estomac du lot témoin (C) a été semblé sain, intacte et sans avoir des ulcère. Par contre, l'estomac du lot ulcéreux (U) a beaucoup des zones touchées par l'ulcère avec des sillons hémorragiques et d'œdème. Tandis que l'estomac du lot traité par le miel (M1) et le Lansoprazole® sont apparus plus sains que le lot ulcéreux, avec des zones très petites qui ont été touchées par l'ulcère. Alors que l'estomac du lot traité par le miel de dose forte (M2) est presque intacte et similaire à celui du lot témoin (C).

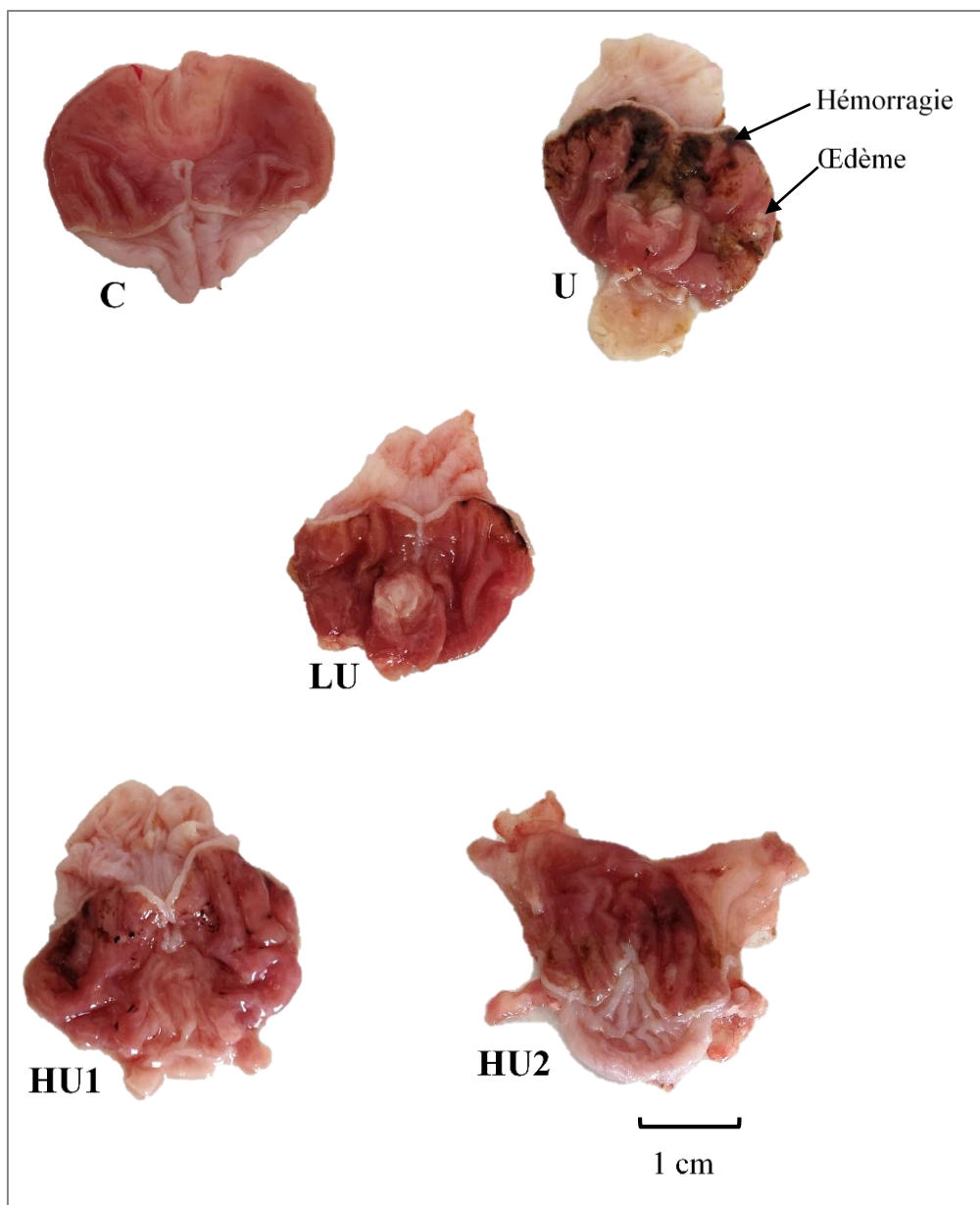


Figure 15 : Photos des estomacs des rats aléatoire de chaque lot. C : témoin négatif, U : lot ulcéreux, LU : lot prétraité par Lansoprazole®, HU1 : lot prétraité par le miel à raison de 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg

B. Poids des estomacs

L'estomac du lot ulcéreux, des lots prétraités par les différentes doses du miel ont des poids très significativement grand (U : 1,45 ; HU2 : 1,5 et HU1 : 1,7 g, respectivement à l'ordre croissant) que le poids d'estomac du lot témoin (C : 0,84 g) et non significative pour le lot prétraité par le traitement du référence (LU : 1,3 g) (Figure 16).

Il y a une différence du poids de l'estomac non significatif pour tous les lots prétraités. Cette différence a été un peu grande chez les lots prétraités par le miel (HU1 et HU2) et un peu petit

chez le lot prétraité par Lansoprazole® (LU) comparativement au poids de l'estomac du lot ulcéreux.

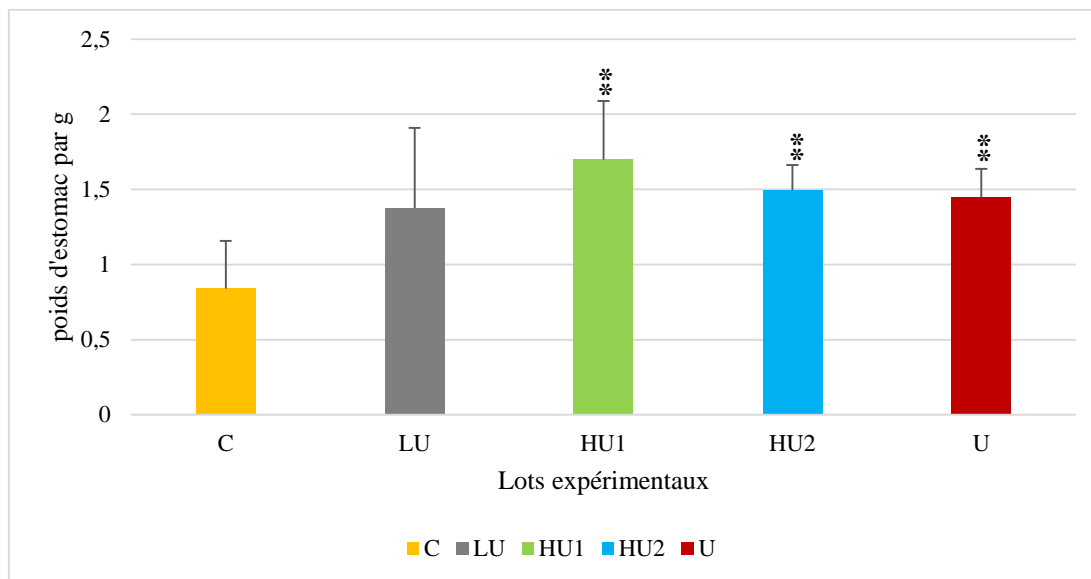


Figure 16 : moyen de poids d'estomac chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U). * : la comparaison avec le lot témoin (C), # : comparaison au lot ulcéreux (U).

C. Pourcentage d'ulcère

La figure (17) a montré que le pourcentage d'ulcère (U) du lot ulcéreux a été très élevé et hautement significative ($85,17 \pm 10$ %), les lots prétraités par le miel ont été un peu élevé et hautement significative (HU1= $8,53 \pm 3,28$ et HU2= $13,87 \pm 4,39$ %) et le lot prétraité par Lansoprazole® (LU), un peu élevé et très significative ($12,71 \pm 6,14$ %) par rapport au lot témoin (C) qui a été égale à 0%.

Comparativement au lot ulcéreux, le pourcentage d'ulcère chez tous les lots ont été très faibles et hautement significative.

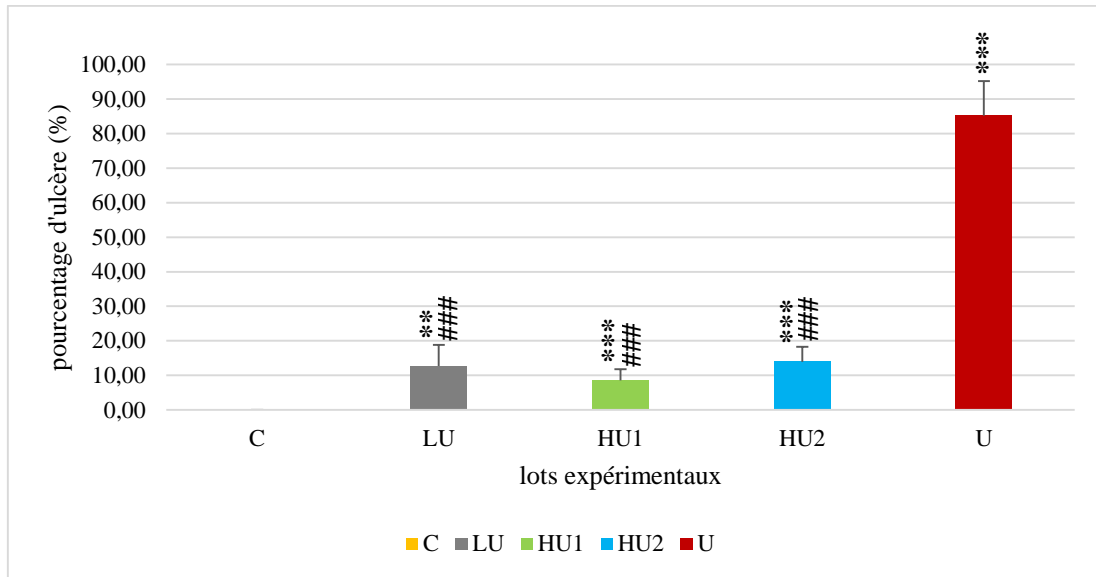


Figure 17 : moyen de pourcentage d'ulcère chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).* : la comparaison avec le lot témoin (C), # : comparaison au lot ulcéreux (U).

D. Pourcentage d'inhibition

Le pourcentage d'inhibition chez le lot ulcéreux a été égal à 0 % et hautement significatif par contre le lot témoin (C) qui a été 100%. Le pourcentage d'inhibition chez tous les lots prétraités a été moins faible et hautement significative pour LU (84 ± 5,93%) et HU2 (82,03± 3,79 %), et très significatif pour HU1 (88,06 ± 5,19%) comparaison au lot témoin (Figure 18).

Contrairement, la comparaison avec le lot ulcéreux, le pourcentage d'inhibition chez tous les lots traité ont été très élevé et hautement significative.

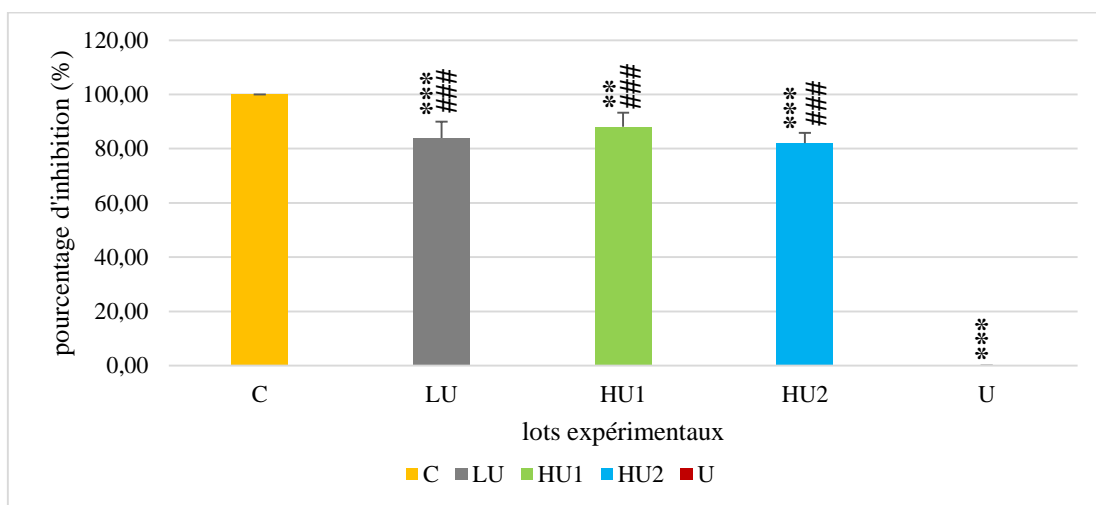


Figure 18 : moyen de pourcentage d'inhibition d'ulcère chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).* : la comparaison avec lot témoin (C), # : comparaison au lot ulcéreux (U).

7.2. Détermination du pH et du volume du suc digestive

A. Volume et pH du suc digestif

Le pH du suc digestif de lot ulcéreux (U) ($2,30 \pm$) et le lot prétraité par Lansoprazole® (LU = 2,46) ont été non significatif et un peu moins à celui de lot témoin (C) (2,59). Tandis que le lot prétraité par le miel à faible dose (HU1=1g/kg), le pH a été très élevé et hautement significative (3,27) et le pH du lot prétraité par le miel a forte dose (HU2= 2 g/kg), élevé et non significative (2,64) par rapport au lot témoin (Figure 19).

La valeur du pH chez tous les lots prétraités par le miel (HU1 et HU2) et Lansoprazole® ont été élevé et non significative par rapport à la valeur du lot ulcéreux (U) (Figure 19).

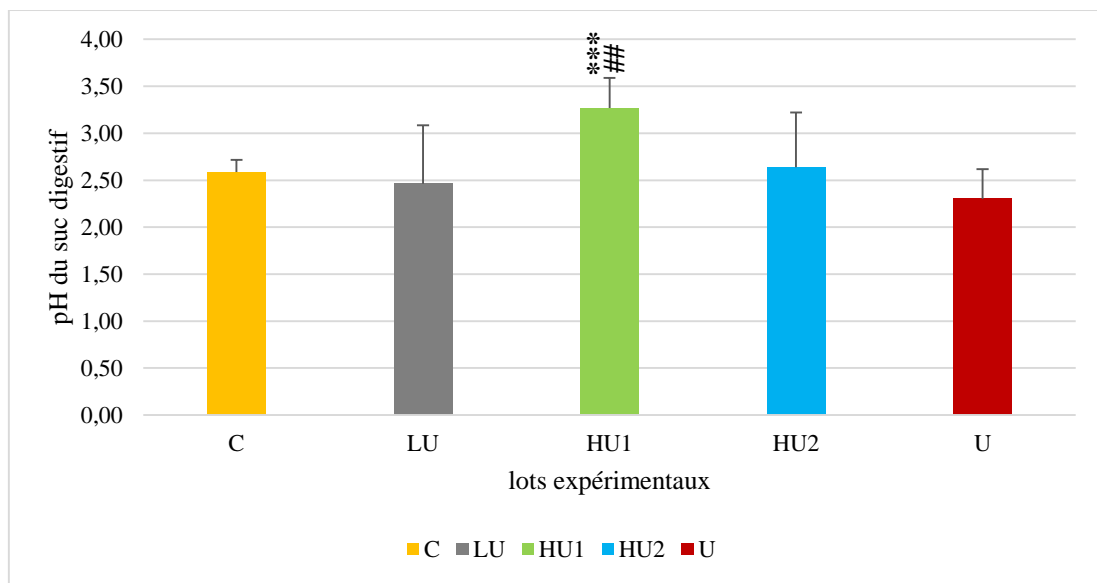


Figure 19 : moyen de valeur du pH du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).* : La comparaison avec le lot témoin (C), # : comparaison au lot ulcéreux (U).

Le volume du suc digestif chez tous les lots a été très élevé (U : 2,55 et HU1 : 1,49 (hautement significatif) ; LU : 1,43 (très significatif), et HU2 : 1,28 (significatif), respectivement à l'ordre décroissant) à celui du lot témoin (C : 0,52). Par contre, ces volumes ont été très faibles (hautement significatif (HU1) et très significatif (HU2 et LU)) par rapport au lot ulcéreux (U) (Figure 20).

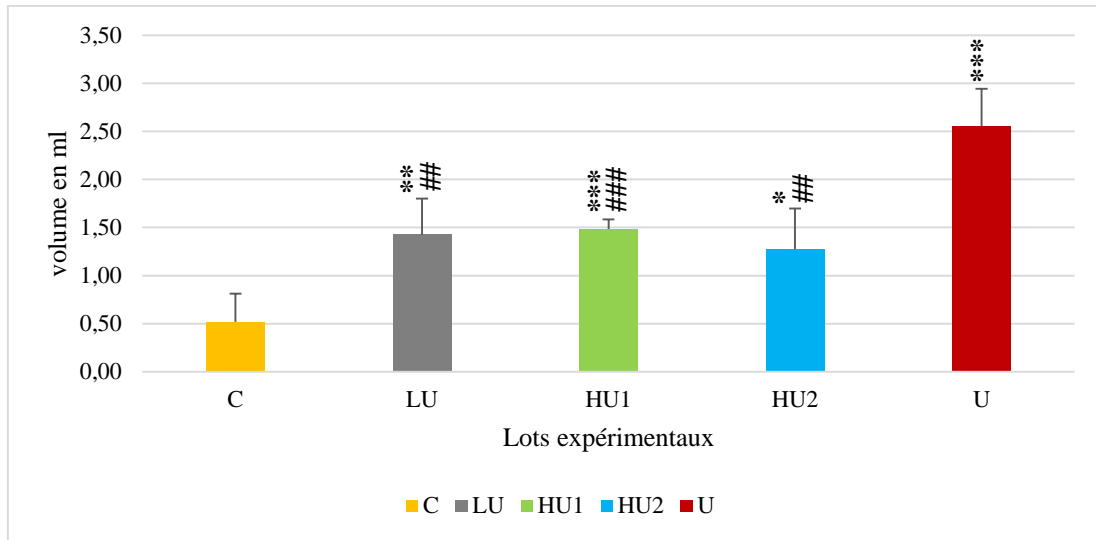


Figure 20 : moyen du volume du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U). * : La comparaison avec le lot témoin (C), # : comparaison au lot ulcéreux (U).

B. Volume et pH du surnageant du suc digestif

La valeur du pH du surnageant du suc digestive du lot prétraité par le miel (HU1) a été élevé et hautement significatif (3,12), les autres lots prétraités par le miel à forte dose et Lansoprazole® ont été faible et non significative, mai hautement significative pour le lot ulcéreux (U : 1,66) comparativement au lot témoin (C : 2,6) (Figure 21).

Comparativement au lot ulcéreux (U), tous les valeurs du pH du surnageant ont été élevées et hautement significatif chez les lots prétraités par le miel de faible dose (HU1) et non significativement pour les autres lots (HU2 et LU) (Figure 21).

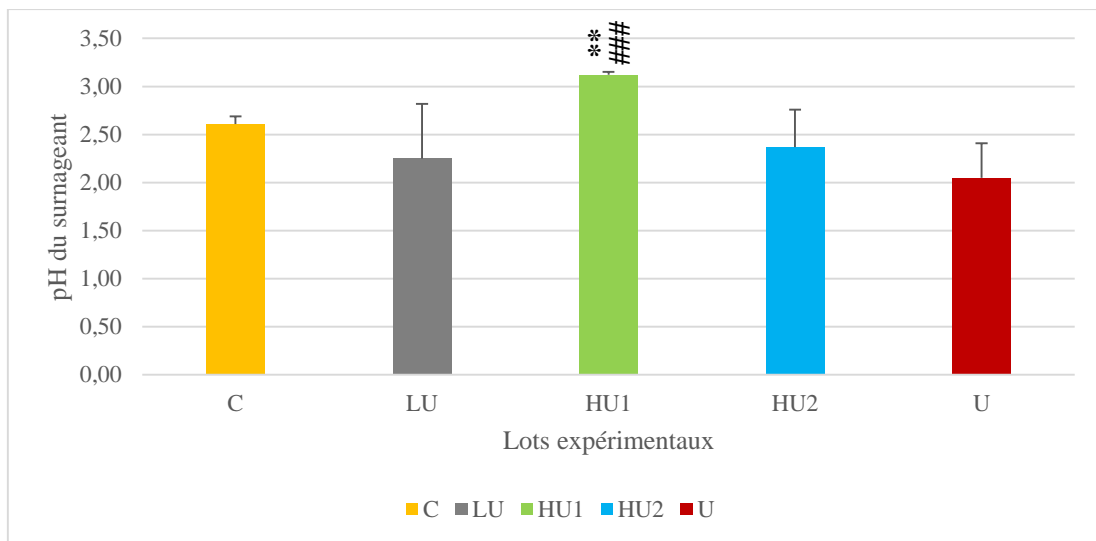


Figure 21 : moyen de valeur du pH du surnageant du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U).* : par rapport au lot témoin (C), # : en comparant au lot ulcéreux (U).

Le volume du surnageant du suc digestif chez tous les lots prétraités a été élevé et hautement significative pour les lots prétraités par Lansoprazole® (LU : 0,98 ml) et le miel à faible dose (HU1 : 0,9 ml) et très significative pour l'autre dose (HU2 : 0,53 ml) tandis que le volume du lot ulcéreux (U : 1,27 ml) a été très élevé et hautement significative par rapport au lot témoin (C : 0,19 ml) (Figure 22).

Par contre, ces volumes ont été très faibles par rapport au lot ulcéreux (U) et très significatif pour le lot prétraité par le miel de dose (2 g/kg), significatif pour la deuxième dose et non significatif pour le lot prétraité par le médicament (LU).

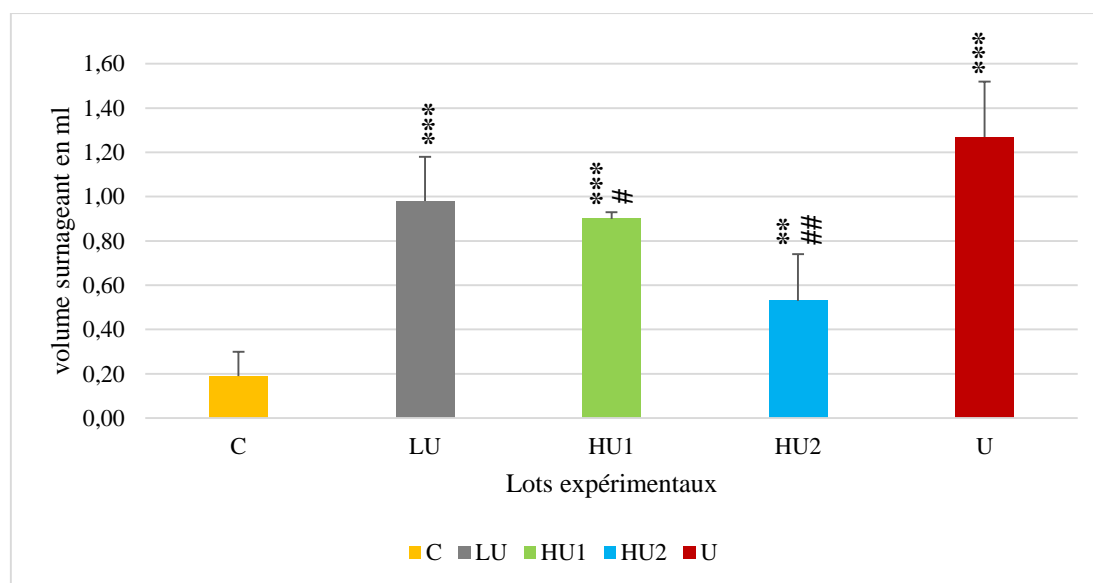


Figure 22 : moyen du volume du surnageant du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U). * : par rapport au lot témoin (C), # : en comparant au lot ulcéreux (U).

7.3. Détermination de l'acidité du surnageant du suc digestif

Tous les valeurs de l'acidité du surnageant comparativement au lot témoin (C : 61,28) ont été non significative mais chez les lots prétraités par le miel (HU1 :45, HU2 : 57,5 mEq/l) ont été faible par contre chez le lot prétraité par Lansoprazole® a été un peu élevé (62,88 mEq/l) et très élevé pour le lot ulcéreux (U : 73,60 mEq/L) (Figure 23).

En comparant au lot ulcéreux, les valeurs ont été faibles mais significativement pour les lots prétraités par le miel et non significative pour le lot traité par Lansoprazole®.

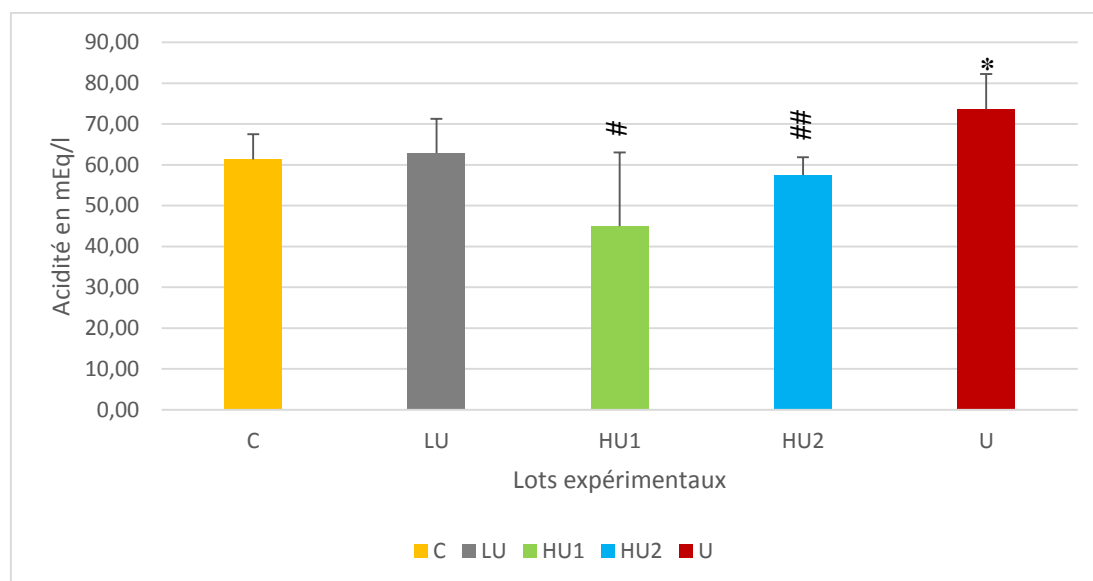


Figure 23 : moyen de valeur de l'acidité du surnageant du suc digestif chez le lot témoin (C), lot prétraité par Lansoprazole® (LU), lot prétraité par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) et le lot ulcéreux (U). * : par rapport au lot témoin (C), # : en comparant au lot ulcéreux (U).

7.4. Examen microscopique de l'estomac

L'étude histologique de l'estomac chez le lot témoin (C) a été apparue normal avec une surface d'épithélium intact et des couches bien distinctes, complètes et saines. Elles sont superposé de l'intérieure à l'extérieure comme suit : muqueuse, musculaire-muqueuse, sous muqueuse, musculuse, séreuse (Figure 24). Par contre, l'histologie de l'estomac chez le lot ulcéreux (U) a été parue déformé avec une atrophie et une érosion des parties de la surface d'épithélium, une diminution de l'épaisseur de la muqueuse, un œdème étendue et la présence des cellules inflammatoires dans la sous muqueuse ainsi que l'amincissement de la musculuse (Figure 24). Alors que l'estomac du lot prétraité par Lansoprazole® (LU) a une architecture mieux que le lot ulcéreux avec un léger œdème et des cellules inflammatoires dans la sous muqueuse, une atrophie sans érosion des cellules de la muqueuse, ainsi que l'épaisseur de sa muqueuse a été moins épaisse que le lot témoin (C) (Figure 24). Les aspects macroscopique des estomacs chez les lots prétraités par le miel de quelques soit la dose utilisé (HU1 et HU2) ont des architectures normales et similaire à celui de l'estomac du lot témoin avec un très léger œdème et cellules inflammatoires dans la sous muqueuse presque négligeable, une absence de l'érosion et de l'atrophie de la muqueuse, ainsi que son épaisseur a été normal. En termes de présence de l'œdème et les cellules inflammatoire sous muqueuse, le prétraitement par la dose faible du miel (HU1) a été un peu mieux que la forte dose (HU2) (Figure 24).

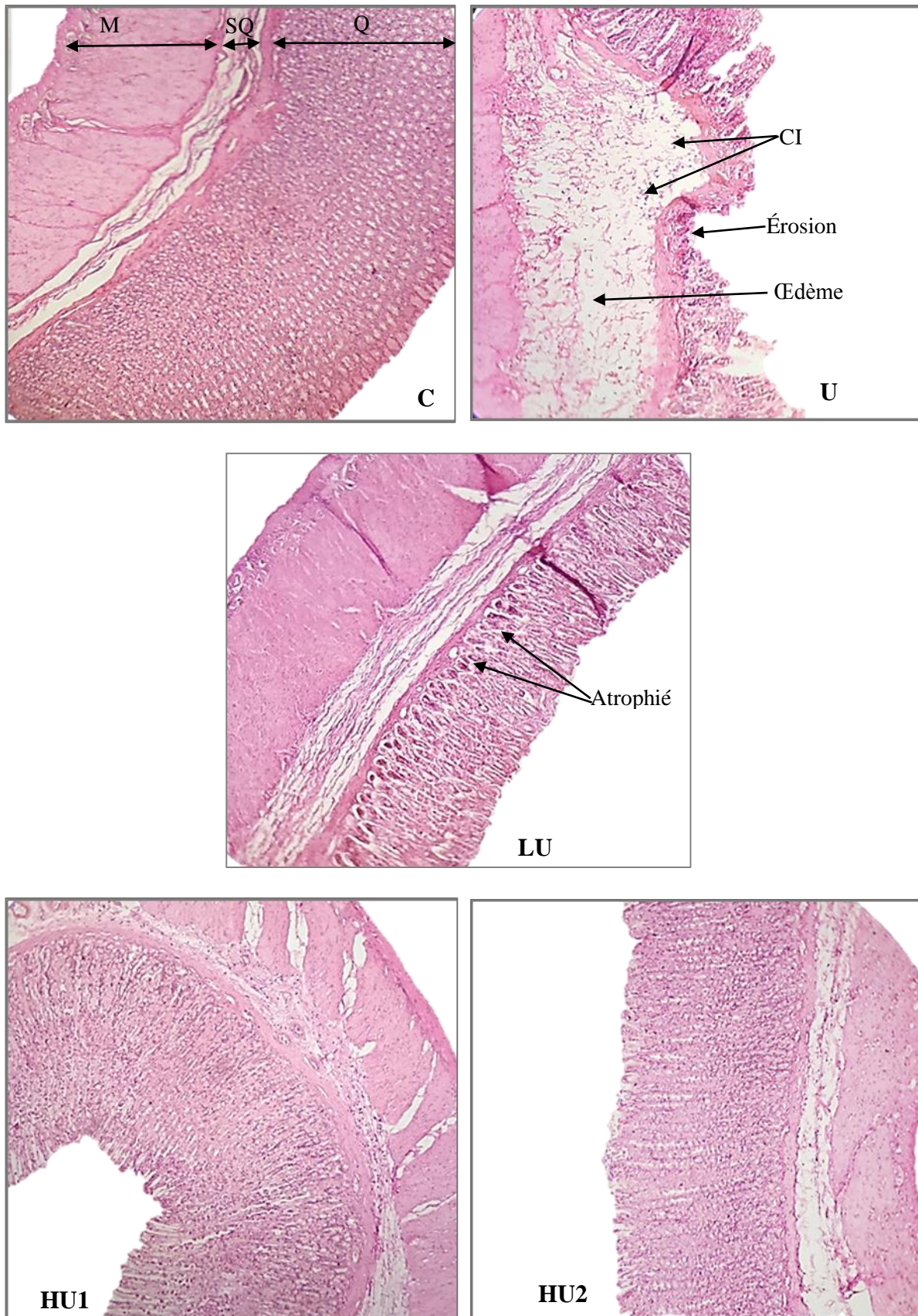


Figure 24 : Coupes histologiques de l'estomac chez le lot témoin (C), lot ulcéreux (U), lot prétraité par Lansoprazole® (LU) et par le miel (HU1 : 1 g/kg et HU2 : 2 g/kg) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X10).

M : musculuse, **SQ** : sous muqueuse, **Q** : muqueuse, **CI** : cellules inflammatoires.

8. Discussion générale

Les résultats des paramètres physico-chimiques étudiés montrent que :

Le pH du miel du Sidr est de 4,89. Cette valeur a été comparée de manière similaire aux valeurs obtenues par El-Haskoury (2018) qui a trouvé des pH entre 4.17 à 5.05 pour d'autres miels, (3,91 à 4,93) Chakir (2016) et (3.99 à 6,33) Habib (2014).

La conductivité électrique a été égale 0,28 mS/cm. Ainsi cette valeur est en accord avec les valeurs obtenues par El-Haskoury (2018) (0.36 mS/cm à 1.35 mS/cm). La conductivité électrique augmente avec la présence de miellat donc cette analyse est de différencier les types de miels (Guide des bonnes pratiques apicoles, 2014).

Le pouvoir rotatoire du notre miel étudié est de -0,25 par contre dans d'autres types de miel comme celle de Turquie est de -3,46 à 1,38 (Can *et al*, 2015).

L'humidité du miel du Sidr est 8,20 %. Selon le Guide des bonnes pratiques apicoles 2014, c'est faible pourcentage d'humidité permet d'assurer leur bonne conservation. Notre résultat a été très faible que les résultats trouvés par El-Haskoury (2018), (Can *et al*, 2015), Abdulaziz (2012) et Stanek (2018). Donc l'humidité du notre miel permet de garantir une bonne conservation.

Le Degré Brix du notre miel a été 92%. Ce résultat est très important que ceux trouvés par El-Haskoury (2018) (76.55 à 84.15%), Habib (2014) (77.90 à 84.10%) ; Silva (2009) (79.0 à 82.2%) et Terrab *et al* (2004) (80.3 à 84.0%).

Le taux de proline est utilisé comme critère de maturité du miel, et dans certains cas d'adultération du sucre. Leurs valeurs très variées du miel au miel (IHC, 2009). La valeur de Proline du miel du Sidr est 909.17 ± 12.06 mg/kg. Cette valeur a été plus élevée que ceux obtenus dans les types de miel de Turquie (282 à 845 mg/kg) (Can *et al*. 2015).

La teneur en sucre du miel dépend de différents facteurs tels que le temps de stockage et le moment de la collecte du miel. Cette teneur est principalement constituée de fructose ($\approx 38\%$), de glucose ($\approx 31\%$) et dans une moindre mesure de saccharose (1%). Le miel du Sidr contient 37.27% de fructose. Ce résultat est situé entre (28,30 à 45.11 %) comme ceux mentionnés par Can *et al* (2015) ; Habib *et al* (2014) et Chakir *et al* (2016). Alors que la teneur en glucose est 29.23%. Cette valeur est entre les valeurs obtenues (17.40 à 33.08%) par Can *et al* (2015) ; Habib *et al* (2014) et Chakir *et al* (2016). La teneur en Saccharose de notre miel est 6.39%. Ce résultat est très élevé que ceux trouvés (0 à 3,39 %) par Habib *et al* (2014) ; Can *et al* (2015) et Chakir *et al* (2016). Mais il est en accord avec ce mentionné dans le CODEX STAN 12-1981, d'où qu'il y a des types de miel ont 10% de saccharose au maximum. Le taux de Maltose du miel

est 0%. Selon Can *et al* (2015) et Habib *et al* (2014) leurs échantillons du miel contiennent de 0 à 4,29% de Maltose, donc on a noté que notre échantillon est situé dans ces valeurs. Tandis que le rapport fructose/glucose et la somme de ces deux sont 1,275 et 66,5%, respectivement. Ces résultats en accordance avec ceux mentionné dans le CODEX STAN 12-1981 et la directive 2001 (la somme F+G du miel de miellat : dépasser 60%). le rapport F/G du notre miel est situé entre 1,04 à 2,44, ces valeurs trouvé par Can *et al* (2015).

Dix-neufs standards de polyphénols standards ont été utilisés pour faire une analyse qualitative et quantitative par l'utilisation de RP-HPLC-UV. L'acide gallique, l'acide caféique, l'acide syringique, l'epicatechin, le Myricetin et le hespérétine ne sont pas détecté dans notre échantillon. Notre résultat a été en accord avec les résultats de Can *et al* (2015) qui est travaillé sur 14 échantillons du miel du Turquie où l'acide gallique n'est pas détecté dans 9 échantillons, l'acide syringique non détecté dans 10 échantillons, l'epicatechin non détecté dans 12 échantillons et le Myricetin non déterminé dans tous ces échantillons. Alors que l'acide caféique est détecté dans tous ces échantillons, ce n'est pas comme notre résultat. L'acide protocatéchuique est détecté par quantité importante dans notre miel (10,945). Cette quantité est presque similaire à la quantité qui existe dans le miel de citron du Turquie (Can *et al*. 2015). La quantité de l'acide p-OH benzoïque est très faible quantité (0,492 µg/g) par rapport au ceux trouvé dans les échantillons du miel du Turquie (Can *et al*. 2015). La quantité de catéchine du miel du Sidir (1,7 µg/g) est presque identique à ceux trouvé dans le miel du gattilier (Can *et al*. 2015). La quantité de l'acide p-coumarique est égale 0,852 µg/g. ce résultat est peu moins que se trouve dans le miel d'acacia (Can *et al*. 2015). La valeur de l'acide férulique du miel du Sidir (0,994) est presque comme le miel d'acacia (0,97) (Can *et al*. 2015). La rutine est détectée dans le miel du Sidir par une quantité (4,227) similaire à ceux trouvé dans le miel d'astragale. La Luteolin est existé par une très faible quantité dans notre miel. Notre résultat a été presque similaire au résultat obtenu par Haroun (2012) où la Luteolin non détecté dans 26 échantillons du miel du Turquie. La quantité de chryisine du miel du Sidir est 14,607. Cette valeur est identique à ceux trouvé dans le miel du plateau (Haroun, 2012). La valeur de pinocembrine du notre miel est 2,224. Ce résultat est presque identique à ceux trouvé dans le miel du Coton (2,63) (Haroun, 2012). Tandis que la quantité de resvératrol, de CAPE, d'acide t-cinamique et de diadzein sont très importante dans notre échantillon (28,124, 6,89, 1,476 et 0,325 µg/g, respectivement).

La détermination des phénols et flavonoïdes totaux est un critère importante pour déterminer la qualité nutritionnelle du miel, Ces composants sont varié selon l'origine botanique du miel

(Escrache *et al* (2014). Selon les résultats de Can (2015) montre que les types du miel du Turquie ont des valeurs différentes de flavonoïdes de 0,65 à 8,10 mg QE/100 g, donc le teneur en flavonoïde du notre miel du Sidir Algérien est 1.20 ± 0.20 mg QE/100 g qu'il est situé dans ces valeurs. La quantité des phénols totaux du miel du Sidir est 47.35 ± 3.35 mg GAE/100 g. ce résultat est similaire à ceux trouvé par Can *et al* (2015) et El-Haskoury (2018), d'où leurs échantillons du miel contient entre 23.55 à 245.22 mg GAE/100 g.

Alors que la valeur de capacité antioxydante totale (FRAP) est égale 1.504 ± 0.70 $\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O/g}$. notre résultat est similaire à résultats obtenu par Can *et al* (2015) (quelques types du miel du Turquie ont une pouvoir antioxydante entre 0.59 à 4.30 $\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O/g}$) et El-Haskoury (2018) (le miel de la caroube des différentes régions du Maroc ont une capacité antioxydante entre 1.87 à 4.72 $\text{IC}_{50} = \text{mg/mL}$).

Le pouvoir antioxydant de DPPH a été estimé à 229.24 ± 4.20 mg/ml. Notre résultat est très faible à ceux trouvé par Can *et al* (2015) et El-Haskoury (2018).

L'évaluation de l'activité antidiabétique du miel du Sidr sur des rats rendus diabétique par injection intrapéritonéale de STZ à raison de 65 mg/kg. Après deux semaines de l'injection, le traitement par le miel quotidiennement pendant 28 jours a été commencé. Après 58 jours d'expérimentation les rats ont été sacrifiés et les paramètres suivantes ont été étudié : les paramètres biologiques, biochimique et histologiques.

Le résultat de la glycémie montre que le miel du Sidr a une légère activité hypoglycémiant. Ce résultat concorde avec d'Erejawa *et al* (2011c) qui ont montré que la diminution du taux de glycémie n'est pas significative chez les rats traités par le miel par rapport au rats diabétiques. Erejuwa *et al* (2012a, 2012b, 2011d) ont signalé que le fructose et l'oligosaccharide présent dans le miel pourrait contribuer de manière à d'autre à l'effet hypoglycémiant observé. Abdul Sani *et al* (2014) ont prouvé que le miel n'a pas un effet hypoglycémiant

La Metformine® a une légère capacité pour régler le taux de glucose. Nos résultat est semblable à ceux trouvé par Erejawa *et al* (2010), mais avec une petite différence entre nos résultat, où il a trouvé que la Metformine a une bon action hypoglycémiant.

Une diminution importante du poids corporelle remarquée chez tous les lots diabétique par rapport au lot témoin qui reste en croissance tout au long de l'expérimentation. C'est prouvé que le STZ a un effet négatif sur le poids. Ces résultats a été identique avec les résultats de Erejawa (2011b) et Abdul Sani *et al* (2014). Par contre, le miel et le Metformine affecte positivement sur le poids. Le résultat de l'effet du miel sur le poids ont été identiques à ceux

remarqué par Erejawa (2011b et 2010), mais par contre le résultat de l'effet de Metformine n'a été pas similaire.

Les résultats d'analyses des paramètres biochimiques montrent que :

Le diabète à long terme affecte ces paramètres à savoir le bilan lipidique, bilan hépatique et le bilan rénal par contre (HDL, Na et Cl) leurs taux reste normal chez les rats diabétiques peut-être se changent après une longue durée d'atteinte du diabète.

Le bilan lipidique des rats diabétiques a un taux de cholestérol (0,54g/l) et de triglycéride (0,55 g/l) très élevé. Concernant, le bilan hépatique de ces rats le taux de TGO ($48,5 \pm 13,44$ UI/l) très bas et de TGP (121 UI/l) très élevé. Le bilan rénal montre que les rats diabétiques ont un taux d'urée (0,5 mg/l) et du potassium (10,1 MMol/l) très élevé et de créatinine très bas ($3,96 \pm 3,96$ mg/l). Le reste des paramètres sont normale (HDL ($0,575 \pm 0,01$ g/l) ; Na ($130,9 \pm 0,28$ Mmol/l) ; Cl ($101,95 \pm 1,48$ Mmol/l)). Par contre, ces paramètres sont dans les normes chez le lot témoins

Concernant les paramètres biochimiques mesurés chez les rats diabétiques traités par le miel, sont variables tout dépend la dose et ils ont été similaires à celui d'Erejawa *et al* (2011a) et à celui d'Abdul Sani *et al* (2014) et IFFA CREDO.

Même remarques chez les rats du lot diabétique traité par le Metformine sauf que les résultats sont faibles comparativement au traitement par le miel.

L'étude histologique montre qu'il y a un nombre restreints des ilots Langerhans avec une atrophie et une nécrose au niveau des pancréas chez les rats diabétiques. Cette observation due à l'injection de la streptozotocine (STZ) qui détruit les cellules béta des ilots de Langerhans comparativement aux ilots des rats témoins qui sont nombreux et sains. Ces résultats trouvé est semblable à ceux obtenu par El Rabey *et al.* (2017) et Taleb *et al* (2020).

Concernant les ilots des pancréas des rats diabétiques traités par le miel, l'étude microscopique démontre qu'il y a une amélioration en termes de leurs nombre, de leurs formes et de l'absence de nécrose par rapport au lot diabétique. Ceci explique que le miel a un effet régénératif des cellules et de leur fonction, ainsi qu'améliore l'aspect des ilots de Langerhans. Ces résultats en accordance avec les résultats obtenus par Erejawa *et al* (2011b).

Cependant, l'aspect histologique des pancréas du lot diabétique traités par le Metformine, révèle que les ilots ont un progrès en termes de leurs aspects et de leurs nombre comparativement au lot diabétique. Ces résultats accordent avec les résultats d'Erejawa *et al* (2011b).

Durant notre expérimentation in vivo l'évaluation de l'effet cicatrisant du miel du Sidir a été établie. Donc on a constaté une bonne cicatrisation pour les rats diabétiques traités par le miel (DM) ($78,73 \pm 16,05\%$) presque similaire à celle de Madécassol® ($79,39 \pm 2,11\%$), mais ces

valeurs restent importantes de celle observée chez le lot DC (74,66+25,36 %). Ainsi que le miel a une évolution de la cicatrisation très rapide au 7^{ème} jour par rapport au produit de référence (Madécassol®). Ces résultats montrent que le miel a un effet cicatrisant due à la présence des substances qui favorisent et accélèrent le processus de cicatrisation. Ces substances sont des sucres simples (80%), de glucose-lévulose (80%), d'enzyme glucoxydase (GOX), de Methylglyoxal (MGO) et des flavonoïdes qui joue également un rôle très important dans la cicatrisation, En concentration importante elles réduisent l'état inflammatoire installé et apaise les douleurs, ce qui est non négligeable pendant le processus de cicatrisation, rendant l'épisode plus supportable pour les patients (Lechaux, 2018). Ces résultats correspondent à ceux notés par Malkoç *et al* (2019).

En effet, chez les rats non diabétiques traités par le miel (NDM), les résultats montrent une cicatrisation importante (93,53+2,64%) comparativement aux rats non diabétiques traités par Madécassol® (NDMD) (84,42+5,33 %). Cette observation affirme que le miel a une activité cicatrisante importante. Effectivement, plusieurs travaux certifient l'effet cicatrisant du miel comme ceux apportés par Nazeri, *et al* (2015), Oryan et Zaker (1998), Al-Waili (2004) et Hwisa *et al.* (2013) qui a travaillé sur l'activité cicatrisante du miel du Sidr sur les lapins.

En termes d'évaluation de l'effet préventif du miel du Sidr sur l'ulcère gastrique induit par une solution ulcérogène (0,1 M HCl et 80% d'éthanol), le miel a été administré quotidiennement pendant 7 jours. Le dernier jour de l'expérimentation, la solution ulcérogène a été administré par gavage et une heure après les rats ont été sacrifiés. Ensuite, après la dissection l'examen macroscopique de l'estomac, le pH, le volume, l'acidité du suc digestif et l'examen microscopique du tissu de l'estomac ont été déterminé dans ce travail.

L'étude macroscopique a été montre que, le lot témoin (C) a un aspect d'estomac normale avec un pourcentage d'ulcère nul. Contrairement au lot ulcéreux (U), après l'administration de la solution ulcérogène a un estomac ulcéré avec des sillons hémorragiques et un pourcentage d'ulcère 85,17± 23%. Donc, la solution ulcérogène utilisé a été provoqué une grave ulcération gastrique. Ces résultats a été similaire à ceux trouvé par Noemi *et al* (2014) et Djebli *et al* (2020) qui ont été induit l'ulcère par HCL et éthanol.

Alor que, l'examen macroscopique chez les lots prétraités par le miel (HU1 et HU2) a été montre que les estomacs ont été apparus presque normal avec des légères lésions et leurs pourcentages d'ulcère très peu élevé (8,53± et 13,87 ± %, respectivement) d'inhibition d'ulcère

(88,06 et 82,03, respectivement). Cela montre que le miel a un pouvoir gastro-protecteur. Ces résultats ont été en accord avec ceux obtenus par Cinzia *et al* (2006), Saad *et al* (2016).

La détermination du pH, le volume et l'acidité du suc digestif sont des facteurs importants pour l'évaluation d'ulcère. Le pH, le volume et l'acidité du suc digestif chez le lot témoin sont très différentes (2,6, 0,52 et 52,63 respectivement) par rapport au lot ulcéreux (1,66, 2,28 et 97,33, respectivement). Ces résultats ont été montrés que l'ulcère a augmenté le volume du suc digestif et diminué le pH. Ils ont été en accordance avec les résultats de Belhocine *et al* (2018) et de Raju *et al* (2009).

Tandis que chez les lots prétraités par miel des différentes doses, a une augmentation significative du pH (HU1 : 3,27 et HU2 : 2,64) par rapport au lot ulcéreux (2,3) ainsi que au lot témoin (2,59) et une diminution significative du volume du suc digestif (HU1 : 1,49 et HU2 : 1,28) et de l'acidité (HU1 : 45 et HU2 : 57,5) comparativement au lot ulcéreux (U : volume : 2,28 et l'acidité : 97,33). Le miel a un effet inhibiteur de la sécrétion du suc digestif et diminué son acidité. Les résultats obtenus ont été similaires à celui de Djebli *et al* (2020) et Manal *et al* (2015).

L'étude microscopique de l'estomac des rats a été montrée que le lot témoin (C) a un estomac intact avec une structure normale en comparaison à l'estomac de lot ulcéreux qui a une destruction de sa structure. La solution ulcérogène a provoqué l'ulcère qui a affecté l'histologie de l'estomac où la destruction de la muqueuse et de sous muqueuse gastrique a été prouvée. Ces effets obtenus ont été semblable aux résultats de Boudaoud-Ouahmed *et al* (2016), Berezi *et al* (2017) et Djebli *et al* (2020).

Les rats traités par le miel quel que soit la dose administré pendant 7 jours avant l'induction d'ulcère a une architecture gastrique similaire à celui du lot témoin. Cela note que le miel a une capacité protectrice pour protéger la muqueuse et l'architecture gastrique contre les agents ulcérogènes. Ces résultats sont en accordance à ceux trouvés par Djebli *et al* (2020) et Manal *et al* (2015).

9. Conclusion

Le miel est l'un des produits de l'abeille, utilisé depuis longtemps pour ses vertus nutritionnelles et thérapeutiques. Cette utilisation a attiré l'attention des chercheurs pour évaluer ses propriétés et ses composants.

La présente étude a déterminé les caractères physicochimiques, les principes actifs du miel du Sidr par HPLC, le dosage des polyphénols et des flavonoïdes. Il a ainsi évalué l'activité antioxydante, antidiabétique, antiulcéreuse et cicatrisante de ce miel.

Cette étude a été affirmée que le miel du Sidr Algérien a été concordé avec les normes établies par le codex Alimentarius où son pH est (4,89), sa conductivité électrique (0,28 mS/cm), son pouvoir rotatoire (-0,25), son humidité (8,2%) et sa matière sèche (92), sa teneur en fructose (37,27%), en glucose (29,23%), en saccharose (6,39 %) et en Maltose (0 %), ainsi que sa quantité de proline est très importante (909.17 ± 12.06 mg/kg).

Le miel est très riche en polyphénols (47.35 ± 3.35 mg GAE/100 g) et en flavonoïdes ($1,20 \pm 0,20$ mg QE/100 g).

L'activité antioxydante in vitro a été évaluée par deux méthodes qui sont le test de la capacité antioxydante totale (FRAP) et le piégeage du radical libre (DPPH). Ils ont été prouvés que le miel présentait de $1,504 \mu\text{mol de FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O} / \text{g}$ et de $229,24 \text{ mg} / \text{ml}$, respectivement.

L'analyse des composés phénoliques par l'HPLC a été détectée 13 composants en différentes quantités ($\mu\text{g/g}$) où trois composants ont été dominants (Resvératrol, Chrysin et Acide protocatéchique) dans ce miel.

Cette étude a montré que ce miel a diminué le taux de glucose dans le sang, amélioré le poids, le cholestérol, la créatinine, les enzymes hépatiques (TGP et TGO) et l'histologie pancréatique chez les rats diabétiques par STZ.

Le miel du Sidr a une bonne cicatrisation avec une évolution de la cicatrisation très rapide chez les rats diabétiques et non diabétiques.

Le miel a un effet gastro-protecteur où traduit par la protection de l'estomac au niveau macroscopique et microscopique et par la diminution de la sécrétion du suc digestif et son acidité.

En conclusion que le miel du Sidr Algérien a une activité antioxydante, antidiabétique, cicatrisante et gastro-protectrice due à sa richesse en composés actifs.

Deuxième Partie :
La Propolis

Synthèse Bibliographique

1. Définition

La propolis ou la colle d'abeille est un composé naturel résineux synthétisé par les abeilles à partir de produits collectés des bourgeons, des résines, des gommes, des mucilages et beaucoup d'autres composés des arbres, principalement des conifères mais aussi des peupliers, des saules et des aulnes et retravaillé par leurs sécrétions salivaires (notamment des enzymes) (Sforcin, 2016).

Le mot propolis dérive du Grec ancien (pro, « à l'entrée de » et polis, « ville ») indiquant que ce produit naturel est utilisé dans la défense de la ruche. En raison de ses propriétés, les abeilles l'utilisent comme ciment pour maintenir la stabilité de l'humidité et de la température dans la ruche toute l'année et pour sceller les trous et les espaces ouverts. Elles s'aident également de cette substance pour momifier les petits rongeurs morts à l'intérieur de la ruche. Comme elles n'ont pas la force de les transporter à l'extérieur, elles les embaument pour éviter leur putréfaction. A fortes températures, la propolis est souple, pliable et très collante. Cependant, elle devient dure et fragile lorsqu'elle est refroidie (Sforcin, 2016, Jean-Proste, 2005).

2. Aperçu historique

La propolis est autrefois beaucoup moins connue que le miel. Probablement, ses usages médicaux étaient découverts plusieurs millénaires avant notre siècle. Plus tard, elle a été utilisée par les Perses, les Grecs, les Romains et même les Incas (Donadieu, 1981).

Au cours du 1^{er} siècle avant J. C., elle a été mentionnée dans les travaux du célèbre savant Latin Varron, ainsi que dans les écrits du poète Virgil. En Rome, la propolis était très recherchée et en vendant plus cher que le miel. Chaque légionnaire Romain en avait une petite quantité sur lui au moment des campagnes militaires (Debuyser, 1984 ; Donadieu, 1981)

Au 2^{ème} siècle, le médecin Galien avait la mentionné dans ses traités.

Au 11^{ème} siècle, le philosophe et médecin Iranien Avicenne note à son propos « la propolis a la qualité de faire éliminer les pointes de flèches et les épines, nettoie facilement et amollit fortement » (Debuyser, 1984).

Au 12^{ème} siècle, elle était utilisée dans le cadre des infections fébriles chez les Incas, ainsi qu'elle est retrouvée également dans les livres de médecine de Géorgie.

Au début de 18^{ème} siècle en France, le terme de propolis a été mentionné dans les écrits d'Amboise (chirurgien d'Henri II, de François 1^{er}, de Charles IX ainsi que d'Henri III).

A la fin du 19^{ème} siècle, son apogée d'utilisation a été connue à la guerre de Boers en Afrique du Sud grâce à ses propriétés désinfectantes et cicatrisantes (Debuyser, 1984 ; Donadieu, 1981).

A la fin de 20^{ème} siècle, un important marché de la propolis existe en Russie et en Allemagne, c'était un remède populaire qui déclarait soigner tous les maux. Elle est utilisée surtout en usage externe comme anti-infectieux, cicatrisant, adoucissant et anti-inflammatoire sous forme d'onguent, d'emplâtre, de lotion et de fumigation (Debuyser, 1984).

La propolis a été expérimentée dans des cliniques Soviétiques en 2^{ème} guerre mondiale.

Egalement en médecine vétérinaire expérimental, la propolis est très intéressante pour le traitement des hémorragies et des plaies de toute nature.

Depuis quelques années, des nombreux chercheurs ont été intéressés et évalué ce produit scientifiquement par des essais cliniques et expérimentaux.

3. La Récolte

Il y a deux méthodes principales possibles pour la récupération de la propolis par l'apiculteur soit par le raclage et le grattage ou par les grilles (Waring et Waring, 2012) :

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

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

4. Composition chimique de la propolis

La propolis provenant de diverses parties du monde contient plus de 300 composés chimiques différents (Huang *et al*, 2014). En générale, la propolis brute est composée de 50 % de résines végétales, 30 % de cires, 10 % d'huiles essentielles et aromatiques, 5 % de pollen et 5 % d'autres substances organiques, notamment du bois et des morceaux d'insectes (Bankova, 2005a et Monti *et al*, 1983) (Tableau 09).

Tableau 09 : la composition brute de la propolis (Bankova, 2005a ; Cardinault *et al*, 2012 ; Ranfaing, 2017).

Composant	Pourcentage (%)
résines végétales	50%
Cires	30%
huiles essentielles et aromatiques	10%
Pollen	5%
Matière organiques et minérales	5%

Les principaux groupes chimiques de la propolis sont les acides phénoliques et leurs esters, les flavonoïdes, les terpènes, les aldéhydes aromatiques et les alcools, les acides gras, les stilbènes et les β -stéroïdes (Watanabe, 2011).

Les flavonoïdes sont les composés de la propolis responsables des principaux effets pharmacologiques (Bankova, 2005b). La propolis contient environ de 60 types des flavonoïdes et pour cela, la propolis l'une des sources de flavonoïdes les plus concentrées. Parmi les principaux flavonoïdes sont la chryisine, la pinocembrine, la galangine, la quercétine, pinobanskine.

Les terpenoïdes représentent 10 % de la propolis et ils sont responsables de son odeur étant donné qu'ils sont des composés volatils, mais contribuent aussi aux propriétés biologiques de la propolis.

Les composés phénoliques comprennent divers acides tel que l'acide cinnamique, p-coumarique, chicorique et caféique (Bankova, 2005b). Cette composition dépend de la zone géographique de collection. Il y a la propolis de l'Europe, de l'Amérique du Nord, la propolis méditerranéenne, Africaine et tropicale (Zabaiou *et al*. 2017).

Parmi les acides organiques présentés dans la propolis sont les dérivés de l'acide benzoïque, l'acide benzoïque et l'acide gallique (Rolin, 1984)

La propolis contient également de provitamine A et certaines du groupe B (en particulier B3 ou PP ou nicotinamide) (Rolin, 1984), ainsi que de la vitamine C et E. (Cardinault *et al*, 2012)

La propolis renferme aussi de calcium, cobalt, cuivre, fer, manganèse, silicium, zinc, argent, magnésium, molybdène, sélénium (traces) (Rolin, 1984).

Elle comporte également du xanthorréol, du ptérostilbène, des lactones, des polysaccharides et des acides aminés (Nelsen *et al*, 2007) ainsi que des tanins, des lignanes et des saponines (Cechinel-Filho et Yunes, 1998).

Les glucides et les protides présents dans la propolis sont ceux qui constituent les grains de pollen. Ils ne représentent qu'une infime proportion. Parmi les protides de la propolis : acide aspartique, acide glutamique, alanine, arginine, cystine, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, proline, sérine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine (Donadieu 2008 ; Gabrys *et al*. 1986).

Les lipides qui composent la propolis sont principalement des terpénoïdes (farsénol par exemple) et les lipides issus de la cire (Donadieu 2008 ; Apimondia 2001).

5. Propriétés biologiques et pharmacologiques de la propolis

La propolis a attribuées de nombreuses propriétés qui sont essentiellement basées sur des données empiriques issues de l'utilisation ancienne de la propolis dans l'exercice de la médecine et parfois sur des études à faible niveau de preuves scientifiques.

5.1. Propriétés antibactérienne et antifongique

Les propriétés antibactériennes de la propolis sont les plus connues et les plus documentées. Ainsi les Egyptiens l'utilisaient pour embaumer les morts et ainsi éviter la putréfaction. La propolis a une activité antibactérienne démontrée sur de nombreux germes : *Staphylococcus aureus* et *S. mutans*, *Streptococcus sanguinis* et *S. mutans*, *Bacillus cereus* et *B. subtilis*, *Proteus vulgaris* et *P. mirabilis*, *Pseudomonas*, *Listeria*, *Salmonelles*, *Clostridium*, *Escherichia coli* et *E. faecalis* et *Helicobacter pylori* (liste non exhaustive). (Baltas *et al*, 2016 ; Banskota *et al*, 2001 ; Choi *et al*, 2006 ; Dolci et Ozino, 2003 ; Kayaoglu *et al*, 2011 ; Koo *et al*, 2002 ; Kujungiev *et al*, 1999 ; Orsi *et al*, 2005 ; Pavilonis *et al*, 2008 ; Truscheva *et al*, 2010 ; Yang *et al*, 2006).

Les principaux agents antibactériens identifiés dans la propolis sont les flavonoïdes avec 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. Donc les propriétés antibactériennes de la propolis sont

liées à ses composants, et il convient d'ajouter qu'il y a un effet de synergie entre ces composants (Encyclopédie universelle, 2015).

La propolis a des mécanismes antibactériens 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 *et al* 2006).

Elle possède aussi un pouvoir antifongique important qui sont fortement suspectées par le fait qu'il ne soit pas retrouvé de moisissures sur les cadavres de petits animaux dans la ruche (Debuyser, 1984). Les flavonoïdes de Maringa (Brésil) induisent la mort cellulaire de trois espèces de levures à la concentration de 20 µg/ml : *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida albicans* (Oliveira *et al*, 2006). La candidose vulvovaginale pouvait être aussi inhibée par cette propolis brésilienne (Dota *et al*, 2011). Cette 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*, *Microsporium ferrugineum*, *Microsporium gypseum* (Kujumgiev *et al*, 1999 ; Ozcan, 2004 ; Pavilonis *et al*, 2008 ; Xu et Shi, 2006).

5.2. Propriétés antivirale

L'activité antivirale de la propolis a été confirmée à partir de nombreuses études ; la propolis est efficace contre les myxovirus, les poliovirus, les coronavirus, les adénovirus (Fournier, 2009 ; Revue Actualités pharmaceutiques, 2013) les virus de type herpès (dont zona) (Donadieu 2008), le virus de la grippe H1N1 (Takemura *et al*. 2011 ; Apimondia, 2001), de l'hépatite B (Apimondia, 2001) et de la stomatite vésiculaire (Donadieu, 2008) et certains poxvirus (Revue Actualités pharmaceutiques, 2010).

Il existe des propolis ne contenant que peu de flavonoïdes mais ayant néanmoins une action antivirale. Ce serait plutôt les naphthoquinones et les quiterpènes qui seraient responsables de cette action (Apimondia 2001). L'ester Phényléthylique de l'acide Caféique (CAPE) est un des plus puissants agents anti-intégrase de VIH (Ghedira *et al* 2009).

5.3. Propriétés antiinflammatoire

La propolis possède une activité antiinflammatoire importante. Sa fraction soluble dans l'acétate d'éthyl semble être la plus active en ce qui concerne cette propriété. Une fois de plus, il s'agit d'une propriété pharmacologique qui se trouve être dose-dépendante (Naik *et al*,

2013). Cette propriété anti-inflammatoire est déjà utilisée au Brésil dans la médecine populaire (Dulcetti *et al*, 2004).

Deux mécanismes anti-inflammatoires de la propolis ont été identifiés (Borrel *et al*, 2002 ; Khayyal *et al*, 1993 ; Mirzoeva et Calder, 1996 ; Rossi *et al*, 2002) : le premier mécanisme consiste à l'inhibition de l'interleukine 6 (IL-6). L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire majeure, ce qui en fait donc une cible privilégiée en thérapeutique. Le second mécanisme implique le CAPE, qui intervient comme un puissant modulateur du métabolisme de l'acide arachidonique, composé à l'origine de la synthèse des leucotriènes et prostaglandines.

L'extrait de la propolis et le CAPE qu'elle contient inhibent aussi l'œdème induit par la carragénine et par l'arthrite (Ghedira *et al*, 2009, Eun-Hee Park *et al*, 1996).

La propolis par ses flavonoïdes, retarde l'inflammation de la pulpe dentaire qu'elle protège en la chapotant et simule la réparation de la dentine. Cet effet est utilisé dans l'inflammation de la gencive (Marcucci, 1995).

5.4. Propriétés anti prolifération et Anti cancer

Basé sur sa forte concentration en flavonoïdes, terpenoïdes et en composés phénoliques, la propolis a été l'objet de plusieurs études pour la mise en évidence des effets cytotoxiques et antiprolifératifs sur divers modèles *in vivo* et *in vitro*.

La propolis collectée de Phayao en Thaïlande possède un effet antiprolifératif significatif sur des cellules d'adénocarcinome alvéolaire humain (A549) et les cellules épithéliales humaines du carcinome cervical (HeLa) (Khacha-ananda *et al*, 2013).

L'extrait hydro-alcoolique de la propolis a un effet protecteur sur la carcinogenèse de l'épithélium buccale induite chez le rat (Cavalcante *et al*, 2011).

Des extraits de propolis de *Trigona laeviceps* ont montré une forte activité antiproliférative *in vitro* sur des cellules cancéreuses humaines, dérivées de cancer du côlon (SW620), du sein (BT474), du foie (Hep-G2), du poumon (Chago) et de l'estomac (Kato-III). De plus, ces tests ont été réalisés en parallèle sur des cellules normales humaines : hépatocytes et fibroblastes où les effets cytotoxiques n'ont pas été mis en évidence (Umthong *et al*. 2011).

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

L'analyse chimique de la propolis algérienne a montré la présence de divers composés à effet antiprolifératif comme la galangine (Boutabet *et al*, 2011) et l'acide (+)-chicorique, identifié pour la première fois dans la propolis par Segueni *et al*. (Segueni *et al*, 2011). La galangine induit l'apoptose des cellules du mélanome (Zhang *et al*, 2013a) et inhibe la croissance tumorale et les métastases *in vivo* dans un modèle murin de mélanome (Zhang *et al*, 2013b). La galangine réduit aussi la progression et la dissémination des tumeurs de mélanome et induit l'autophagie et l'apoptose (Benguedouar *et al*, 2016).

En Turquie, 5 lignées cellulaires humaines de cancer ont été étudiées. L'extrait éthanolique de la propolis possède un effet cytotoxique très puissant contre les cellules HepG2 (carcinome hépatocellulaire), Widr (adénocarcinome du colon), HeLa, MCF-7 (adénocarcinome mammaire) et PC-3 (adénocarcinome prostatique). Il paraît que l'effet cytotoxique le plus élevé est celui exercé sur les cellules PC-3 (Turan *et al*, 2015). Pareillement, l'extrait éthanolique de la propolis polonaise inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines du mélanome (Me45) et du cancer colorectal (HCT 116) (Kubina *et al*, 2015).

5.5. Autres propriétés

La propolis a beaucoup d'autres activités biologiques et pharmaceutiques qui ont été évalué par divers auteurs, y compris la cicatrisation, immunomodulatrice, hépato-protectrice (Marcucci, 1995), laxative (Kakino *et al*, 2012), régénération du tissu osseux (Uçan *et al*, 2013), et restauration des nerfs lésés (Yüce *et al*, 2013). Elle a aussi un effet anesthésique local (Paintz et Metzner, 1979 ; Ghisalberti et Jefferies, 1977), effet antiparasitaire (Monzote *et al*, 2012)

Partie Expérimentale

Matériels et Méthodes

Ce travail a été effectué au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-phytothérapie (L.P.A.P), université de Mostaganem Abdelhamid Ibn Badis (U.M.A.B).

1. Échantillonnage

L'extrait éthanolique de la propolis a été obtenu de Turquie. L'échantillon de propolis d'Anatolie de marque Bee & You (Bee'O®) (SBS Scientific Bio Solutions Inc., Istanbul, Turquie) était présenté sous forme d'une solution et contenait 30% de propolis pure extrait par l'éthanol (70:30, v/v) (Figure 25).



Figure 25 : l'extrait de la propolis

2. Détermination de la teneur en polyphénols totaux

Selon la méthode de Folin-Ciocalteu (Singleton *et al*, 1999), La teneur en composés phénoliques totaux de la propolis a été déterminée. Dans un tube à essai mettre 680 μ L d'eau distillée, 20 μ L de la dilution de la propolis, 400 μ L de réactif Folin-Ciocalteu (0,5 N) et 400 μ L de Na_2CO_3 (10 %). incubé 2 heures à température ambiante. Ensuite, l'absorbance a été mesurée à 760 nm. Tous les tests ont été étudiés en triple. L'expression des résultats était en mg d'équivalents d'acide gallique (EAG) pour 1 ml de l'extrait de la propolis.

3. Détermination de la teneur en flavonoïdes

La méthode de Fukumoto et Mazza (2000) a été utilisée pour la détermination de teneurs totales en flavonoïdes de la propolis.

Dans un tube à essai mettre 4,3 ml de méthanol absolu, 0,1 ml d' $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ à 10 %, 0,1 ml de $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$ (1M). Incuber pendant 40 minutes à température ambiante. L'absorbance est lue

à 415 nm. Les résultats ont été exprimés en mg QAE (Quercétine Equivalent)/ml de l'extrait de la propolis.

4. Analyse des composés phénoliques par RP-HPLC-UV

Les analyses phénoliques ont été réalisées par UV-HPLC en phase inverse (Elite LaChrom Hitachi, Japon). Les analyses ont été effectuées par l'utilisation de la colonne C18 en phase inverse (150 mm x 4,6 mm, 5 µm ; Fortis) et l'application du programme de gradient avec de l'acétonitrile, de l'eau et de l'acide acétique. Un programme de gradient contenant 2 % d'acide acétique (dans de l'eau pure) dans le réservoir A et 70-30 % d'acétonitrile-eau pure dans le réservoir B a été appliqué. De plus, le volume d'injection des échantillons et des standards a été ajusté à 25 µl, le débit de la phase mobile à 0,75 mL/min et la température de la colonne dans le four à colonne à 30 °C. Le profil phénolique a été déterminé selon Can *et al*, 2015. Les valeurs d'étalonnage pour tous les composés phénoliques sont compris entre 0,998 et 0,999.

Dix-neuf standards phénoliques ont été utilisés pour la détermination du profil phénolique. ils sont les suivant : catéchine, épicatechine, rutine, daidzéine, myricétine, lutéoline, hespérétine, chryisine, pinocembrine, acide protocatéchuique, resvératrol, acide syringique, acide gallique, acide p-OH benzoïque, acide caféique, acide férulique, acide p-coumarique, acide t-cinnamique, ester phénylique de l'acide caféique (CAPE).

5. Evaluation de l'activité antioxydante de la propolis

5.1. Méthode de réduction du Fer : FRAP (Ferric reducing antioxidant power)

La capacité antioxydante totale a été déterminée par la réduction du complexe ferrique tripyridyltriazine (Fe-III-TPTZ) (Benzie et Strain 1996).

Préparation du réactif FRAP : dans un tube à essai mettre 25 ml de tampon acétate (300 mM, pH 3,6), 2,5 ml de solution TPTZ (10 mM) dans HCl (40 mM) et 2,5 ml de solution FeCl₃.6H₂O (20 mM).

3 mL de réactif FRAP frais et 100 µl d'échantillons ont été mélangés dans un tube à essai. Pendant 4 min d'incubation à 37°C, l'absorbance a été lue à 593 nm contre un blanc réactif contenant de l'eau distillée. FeSO₄.7H₂O a été utilisé comme standard pour construire une courbe d'étalonnage (de 31,25 à 1000 µM). Les valeurs FRAP ont été exprimées en µmol FeSO₄.7H₂O équivalent ml de la propolis.

5.2. Méthode de piégeage du radical libre DPPH

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazil) est un radical libre stable qui possède une coloration violette foncée, une fois réduit, il devient jaune pâle.

Cette capacité est mise en évidence par une méthode spectrométrique en suivant la disparition de la couleur violette de la solution contenant le DPPH.

Le piégeage des radicaux 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) a été dissous dans du méthanol (0,1 mM). Dans un tube à essai, mettre 750 µL de la solution de la propolis diluée et 750 µl de DPPH dissous. Incuber pendant 50 min à l'abri de la lumière. L'absorbance a été lue à 517 nm. Les résultats ont été exprimés en concentrations de piégeage (SC50) (mg/ml) que les valeurs de SC50 représentaient la concentration d'extrait (mg/ml) nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux (Molyneux, 2004).

6. Test d'inhibition de l' α -amylase

L'inhibition de l' α -amylase a été réalisée en utilisant un dosage à l'acide 3,5-dinitrosalicylique (DNS) (Miller, 1959). 300 µl de solution d'amidon (2%) ont été ajoutés à 150 µl de tampon (tampon MOPS (50 mM, pH 7) et CaCl₂ (2 mM)) et incubés à 37°C pendant 10 min. 50 µl d' α -amylase (0,02 unité) et 50 µl d'extraits de la propolis à différentes concentrations (dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) (1,5%) ont ensuite été ajoutés au mélange et incubés à 37°C pendant 20 minutes. La réaction a été arrêtée, 300 µl de solution de DNS (5 g de DNS ont été dissous dans 11 ml de solution de NaOH (10 %) et ont été dilués à 50 ml) ont été ajoutés au mélange réactionnel et bouillis au bain-marie pendant 5 minutes. L'absorbance a été lue sur le spectrophotomètre à 540 nm. L'acarbose a été utilisé comme contrôle positif. Les résultats ont été exprimés en valeurs IC₅₀ (mg/ml) qui étaient la concentration d'inhibition de l'hydrolyse de 50 % du substrat. Ils ont été déterminés à partir de la courbe dose-réponse.

7. Test d'inhibition de l' α -glucosidase

L'inhibition de l' α -glucosidase a été mesurée en utilisant du p-nitrophényl-D-glycopyranoside (p-NPG) comme substrat (Tao *et al.*, 2013).

Le mélange réactionnel contenait 100 µl de tampon phosphate (100 mM ; pH 7,4) et 20 µl d'enzyme α -glucosidase (*Saccharomyces cerevisiae*) qui se sont dissous dans 0,15 U/ml, dans le même tampon. Le mélange a été incubé à 35 ° C pendant 12 min, puis 50 µl de substrat de p-NPG (5,0 mM pH 7,4) ont été ajoutés et après l'incubation à 37° C pendant 10 min, l'absorbance a été lue à 405 nm (Kang *et al.*, 2012).

8. Evaluation des activités biologiques étudiées *in vivo*

8.1. Animaux d'expérimentation

Un effectif de 54 rats de souche Wistar a été utilisé dans la partie expérimentale *in vivo*, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger (IPA). Ceux-ci ont été élevés dans le laboratoire de pharmacognosie et Api-phytothérapie de l'université de Mostaganem. Le Comité institutionnel d'éthique animale (1205/c/08/CPCSEA, 21.04.08) a agréé les procédures et les protocoles expérimentaux utilisés dans cette étude.

Les rats ont bénéficié d'une période d'adaptation et de préparation durant laquelle ils ont reçu un régime alimentaire standard et un accès libre à l'eau de robinet. Afin de respecter l'horloge biologique des animaux, les conditions expérimentales au niveau de l'animalerie étaient constantes et adaptées selon le rythme nyctéméral (cycle de 12h lumière/obscurité). Les conditions climatiques étaient adéquates pendant la période d'expérimentation (la température ambiante et l'aération étaient favorables).

8.2. Répartirions des groupes expérimentaux

Les rats ont été répartis en trois groupes comme suit :

A- Le 1^{er} groupe est pour le test de toxicité on y a utilisé 3 lots de 3 rats femelles chacun. Pesant (200 ± 20 g).

B- Le 2^{ème} groupe est pour l'activité antidiabétique on y a utilisé 4 lots de 5 rats males chacun. Pesant de 250 à 300 g.

C- Le 3^{ème} est pour l'effet antiulcéreux on y utilisé 5 lots de 5 rats femelles chacun. Pesant entre 150 et 200g.

8.3. Test de toxicité

Ce test a consisté d'observer l'effet de 3 doses différentes de la propolis qui a été préparé par une dilution successive de la solution mère sur les rats suite à l'apparition ou non de signes de toxicité, changement de comportement : hyperactivité, inactivité, sommeil, mort ou autres. Les animaux ont été surveillés et observés attentivement pendant les 4 premières heures et quotidiennement par la suite pendant 14 jours. (OCDE, 2002). L'extrait de la propolis a été administré par voie orale (gavage) à raison de 0.5ml/100g du poids corporel.

- **Lot 1 :** Reçoit la solution mère de la propolis.
- **Lot 2 :** Reçoit l'extrait de la propolis diluée à raison de 50 % de la solution mère.
- **Lot 3 :** Reçoit l'extrait de la propolis diluée à raison de 25 % de la solution mère.

8.4. Détermination de l'effet hypoglycémiant

Les étapes de la capacité antidiabétique ont été déroulées comme suit :

1^{ère} étape : la répartition

Selon le poids corporel, les rats ont été répartis comme suit :

- **Groupe C** : rats non-diabétique ont reçu de l'eau distillée par voie oral.
- **Groupe D** : Rats diabétiques ont reçu de l'eau distillée par voie orale.
- **Groupe DP 1** : Rats diabétiques traités par la propolis à raison de 1500 mg/kg.
- **Groupe DP 2** : Rats diabétiques traités par l'extrait de la propolis à raison de 750 mg/kg.

2^{ème} étape : l'induction du diabète par le streptozotocine

Après la répartition des lots, l'induction du diabète a été effectuée sur les rats par l'injection intra péritonéale (IP) de Streptozotocine fraîchement préparé à raison de 65mg/kg à une seule dose, chez tous les lots expérimentaux à l'exception du lot témoin qui a été injecté par le tampon de citrate de sodium (Furman, 2015).

Selon Adewole (2006) et Adewole *et al* (2010), les lots d'expérimentation (lots D, DP1 et DP2) sont devenus diabétiques durant les 1^{er} 48 heures de l'administration de STZ. Après deux semaines de l'injection de STZ, le diabète a été stabilisé et développé chez ces rats qui ont un taux de glucose supérieurs à 250 mg/dl.

3^{ème} étape : l'administration de la propolis et la mesure de glycémie et du poids chez les groupes expérimentaux

Après cette période de stabilisation et du développement, le traitement par la propolis a été commencé et administré quotidiennement par voie orale (gavage) pendant quatre semaines.

La glycémie a été mesurée chaque semaine durant la période expérimentale de 58 jours à l'aide d'un glucomètre (vital checks®) de l'extrémité de la queue après que les rats ont été mises à jeune pendant 6 heures. En même temps la mesure du poids corporel a été effectuée à l'aide d'une balance électronique (Sartorius, Göttingen, Allemagne). L'eau consommée par les rats a été suivie chaque jour.

4^{ème} étape : le sacrifice

Après deux semaines de l'arrêté du traitement, les rats ont été sacrifiés après mises à jeun durant 6 heures. Le pancréas, le foie et les reins ont été enlevé pour faire une étude histopathologie selon la méthode de Marck (2010).

5^{ème} étape : l'étude histologique

A la fin de l'expérimentale, les rats ont été anesthésiés, sacrifiés, les organes prélevés ont été fixé dans le formol à 10 % immédiatement après la dissection de l'animal pour éviter la dégradation des tissus. Pour éliminer l'eau, la déshydratation à l'alcool est réalisée par exposition du tissu deux fois dans des bains d'alcool à 96°, ensuite dans l'acétone. La substitution de ce dernier a été faite par l'xylène ou le toluène puis l'enrobage de celui-ci dans la paraffine. Des sections minces du tissu (4 µm) ont été coupées à l'aide d'un microtome et celles-ci ont été colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine. Ces coupes sont préparées pour être examinées au photo-microscope (protocole de Marck ; 2010).

6^{ème} étape : l'analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes et l'écart-type à la moyenne (Moyenne ± ESM). L'évolution statistique est effectuée en utilisant le test t de Student. La valeur trouvée par le calcul du t peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p tel que : $P > 0,05$ = la différence non significative (ns), $P < 0,05$ = la différence significative *, $P < 0,01$ = la différence très significative **, $P < 0,001$ = la différence hautement significative ***.

8.5. Détermination de l'effet gastro-protecteur de la propolis

Les étapes de la capacité gastro-protectrice ont été déroulées comme suit :

1^{ier} étape : La répartition des lots a été faite selon le poids corporels des rats. L'administration des traitements a été quotidiennement pendant sept jours par voie oral (gavage) (Djebli ,2020) :

- **Groupe C :** Rats ont reçu de l'eau distillée par voie oral.
- **Groupe U :** Rats ont reçu de l'eau distillée par voie orale.
- **Groupe UP 1 :** Reçoit l'extrait de la propolis à raison de 500 mg/kg.
- **Groupe UP 2 :** Rats diabétiques traités par le miel de Sidr à raison de 1 g/kg.
- **Groupe UL :** Reçoit Lansoprazole® à raison de 20 mg/kg.

2^{ème} étape : Au 7^{ème} jour du traitement, l'agent ulcérogène (HCl (0,6M) et éthanol (80%)) a été administré par gavage aux rats qui ont été privés de l'aliment pendant 24 heures pour l'induction d'ulcère. Le sacrifice des rats a été effectué une heure après l'administration de cet agent (Djebli, 2020).

3^{ème} étape : juste après le sacrifice, le suc digestif et l'estomac ont été récupérés.

- L'estomac prélevé a été étudié macroscopiquement et ensuite, il a été étudié histologiquement suivant la méthode de Marck (2010).

L'examen macroscopique a été fait comme suit :

L'ouverture de l'estomac, la peser, l'étaler sur une surface blanche pour prendre des photos. A l'aide d'un programme Image-J, la surface de l'estomac et d'ulcère ont été mesurées. Le pourcentage d'ulcère et d'inhibition ont été calculés selon les formules suivantes :

$$\% \text{ d'ulcère} = \frac{SU}{SE} \times 100$$

(Avec : **SU** : la surface d'ulcère, **SE** : la surface d'estomac.)

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(SUc - SUt)}{SUc} \times 100$$

(Avec : **SUc** : la surface d'ulcère du groupe control, **SUt** : la surface d'ulcère du groupe traité)

- Le volume et le pH du suc digestif ont été déterminés juste après le prélèvement. Puis le centrifuger à 3000 trs/min pendant 15 min. le volume et le pH du surnageant récupéré a été également mesuré (Blhoucine *et al*, 2018).

- La détermination de l'acidité du surnageant a été effectuée comme suit : 1 ml du surnageant, 1 ml d'eau distillé, 2 gouttes de phénolphthaléine ont été ajoutés dans un bécher. Ensuite le NaOH (0,01N) a été ajouté jusqu'à la couleur rose claire permanent a été apparu. Elle a été calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Acidité (mEq/l)} = \frac{V(\text{NaOH}) \times N(\text{NaOH}) \times 100}{0,1}$$

- L'examen microscopique a été effectué selon les étapes suivies dans l'étude histologique de l'activité antidiabétique.

Résultats et Discussion

1. Tests *in vitro*

L'acidité, la caractérisation des antioxydants, les profils phénoliques, l'inhibition de l' α -amylase et l'inhibition de la α -glucosidase de l'extrait de la propolis utilisé ont été résumés dans le tableau 10. Ces valeurs qui incluent également l'acidité ($4,20 \pm 0,10$) pourraient être évaluées en tant que données *in vitro*.

La caractérisation des antioxydants a été soulignée de différentes manières comme le contenu phénolique total (TPC), le contenu total en flavonoïdes (TFC), la capacité antioxydante totale (FRAP) et l'activité de piégeage des radicaux DPPH. Selon les résultats antioxydants basés sur ces méthodologies, l'extrait de propolis était de $102,30 \pm 2,28$ mg GAE/mL, $41,61 \pm 0,59$ mg QUE/mL, $594,11 \pm 6,94$ $\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O/mL}$ et $0,54 \pm 0,05$ mg/mL respectivement.

Huit acides phénoliques (acide gallique, acide protocathéquiique, acide p-OH benzoïque, acide caféique, acide syringique, acide p-coumarique, acide férulique et acide t-cinnamique), dix flavonoïdes (catéchine, épicatechine, rutine, lutéoline, myricétine, resvératrol, daidzéine, hespétine, chrysin et pinocembrine, et un ester phénylique (ester phénylique de l'acide caféique (CAPE)) (tableau 10). Lorsqu'on a examiné ces composés, douze normes (acide protocatéchiique, acide p-OH benzoïque, acide caféique, épicatechine, acide p-coumarique, acide férulique, lutéoline, acide t-cinnamique, hespérétine, chrysin, pinocembrine, ester phénylique de l'acide caféique (CAPE)) ont été observés en différentes quantités en mg/100 ml d'échantillon. La rutine, la myricétine, le resvératrol et la daidzéine n'ont pas été détectés dans l'extrait de la propolis actuel. À la suite de cette analyse, la chrysin ($4953,831$ mg/100 ml) et l'ester phénylique d'acide caféique (CAPE) (2399.399 mg/100 ml) ont été détectés et définis comme composés majeurs (Figure 26).

Enfin, les résultats des activités inhibitrices de l' α -amylase et de la α -glucosidase de l'échantillon testé ont été exprimés en IC₅₀ ($\mu\text{g/ml}$). Les valeurs IC₅₀ de ces activités enzymatiques de la propolis analysée montrent le niveau de concentration efficace de $0,62 \pm 0,00$ $\mu\text{g/ml}$ et $40,40 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$, respectivement (tableau 10).

Tableau 10 : Propriétés *in vitro* de l'extrait de la propolis

Acidité	
pH	4.20 ± 0.10
Caractères antioxydante	
teneur en polyphénols totaux (mg GAE/ml)	102.30 ± 2.28
Teneur en flavonoïdes (mg QUE/ml)	41.61 ± 0.59
capacité antioxydante totale (FRAP) (µmolFeSO ₄ .7H ₂ O/ml)	594.11 ± 6.94
piégeage du radical libre (DPPH) (mg/ml)	0.54 ± 0.05
Profile phénoliques (mg/100 ml)	
Acide gallique	N.D.
Acide protocatéchuique	3.598
acide p-OH benzoïque	4.328
Catéchine	N.D.
Acide caféique	339.66
Acide syringique	N.D.
Epicatechin	35.162
Acide p-coumarique	106.815
Acide férulique	39.380
Rutine	N.D.
Myricétin	N.D.
Resveratrol	N.D.
Daidzein	N.D.
Luteolin	53.151
Acide t-Cinnamique	25.529
Hespérétine	35.620
Chrysine	4,953.831
Pinocembrine	549.360
Ester phénylique de l'acide caféique (CAPE)	2,399.399
Inhibition de l'α-amylase et α-glucosidase	
α-amylase (IC ₅₀ -µg/ml)	0.62 ± 0.00
α-glucosidase (IC ₅₀ -µg/ml) ^a	40.40 ± 0.09
Acarbose (µM)	164.10 ± 0.14

N.D. : non détecté. ^a : L'acarbose a été essayé comme témoin positif pour l'inhibition de la α-glucosidase.

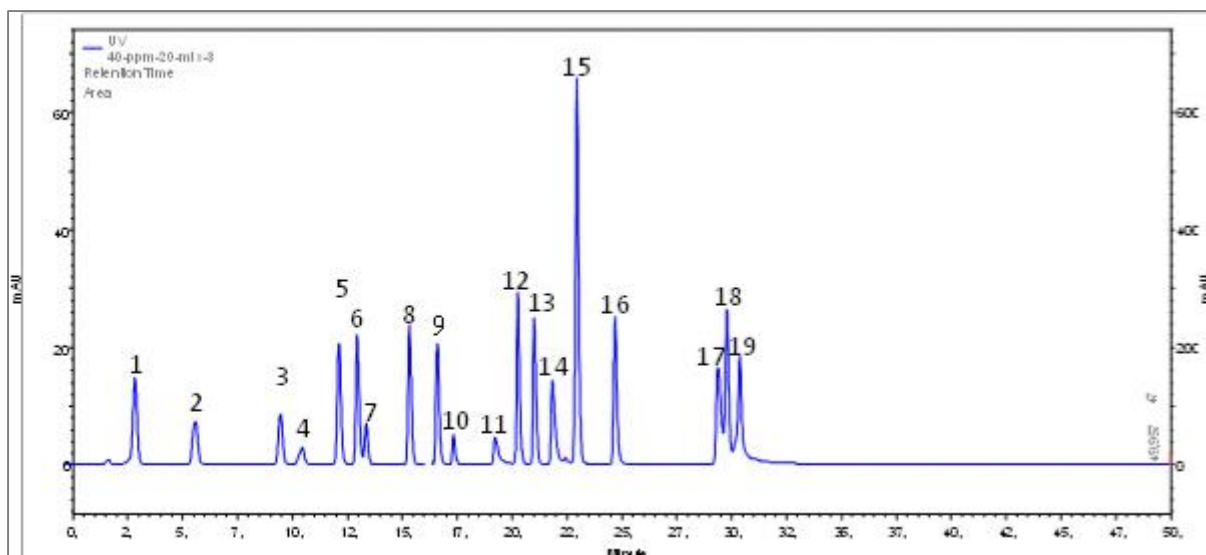


Figure 26 : composés phénoliques de la propolis détectés par l'HPLC (Acide gallique, 2. Acide protocatéchuique, 3. Acide p-OH benzoïque, 4. Catéchine, 5. Acide caféïque, 6. Acide syringique, 7. epicatechin, 8. acide p-coumarique, 9. acide férulique, 10. Rutine, 11. Myricetin, 12. resveratrol, 13. daidzein, 14. Luteolin, 15. Acide t-cinnamique, 16. Hespérétine, 17. Chrysine, 18. Pinocembrine, 19. Ester phénylique de l'acide caféïque (CAPE)).

2. Tests de toxicité

Après l'administration des différentes doses de l'extrait de la propolis à chaque lot, les lots ont été suivis pendant 14 jours, aucun signe de toxicité sur les rats n'a été noté.

3. Détermination de l'effet hypoglycémiant de la propolis

3.1. Effet de la propolis sur l'évolution pondérale

Au début de l'expérimentation, le poids corporel a été presque identique pour tous les lots. Au 9^{ème} jour, le poids a diminué pour les lots de diabétiques. A la fin de l'expérimentation, le poids a une diminution par rapport au début de l'expérience pour tous les lots diabétiques. Le lot diabétiques traité par la propolis de dose 1500 mg/kg (DP1) a été de 238 g, les rats diabétiques traités par l'autre dose (750 mg/kg : DP2) ont été pesé 228,5 g et ensuite le lot diabétique (D) pesait 218 g. Le poids du lot témoin (C) a augmenté tout au long de l'expérimentation (Figure 27).

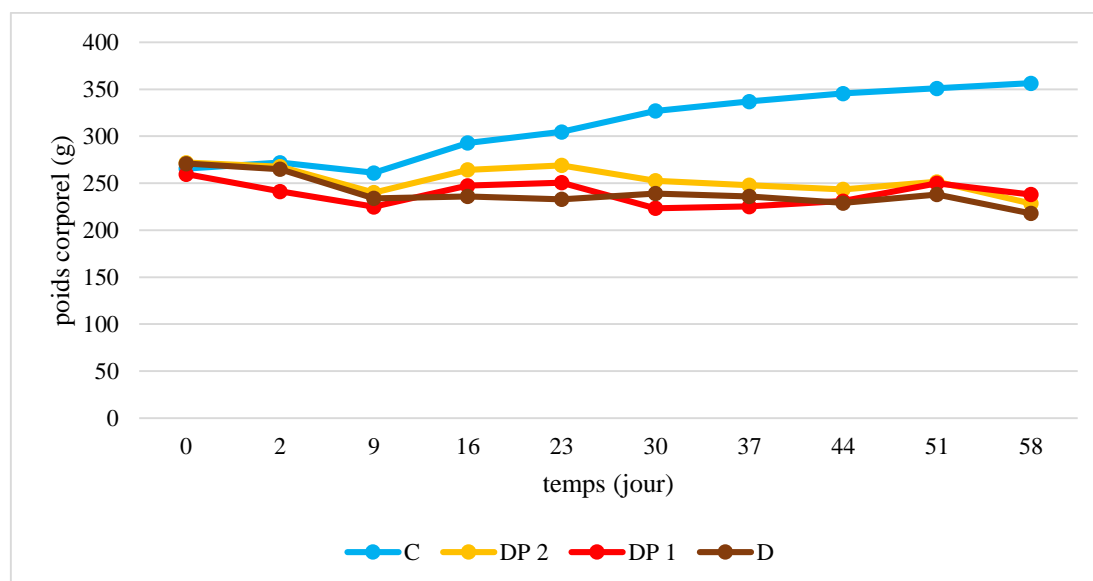


Figure 27 : évolution du poids corporel en fonction du temps (C : lot témoin, DP1 et DP2 : lots traités par la propolis des différentes doses (1500 et 750 mg/kg, respectivement) ; D : lot diabétique).

3.2. Effet de la propolis sur la consommation d'eau

Les rats diabétiques ont été consommés beaucoup d'eau (hautement significative) par rapport au groupe témoin. Après l'administration de l'extrait de la propolis, la consommation d'eau par rapport au lot diabétique n'était pas significative pour le lot diabétiques traité par la propolis à la dose de 750 mg/kg (DP2), et hautement significative pour le lot diabétiques traité à la dose de 1500 mg/kg de la propolis (Figure 28).

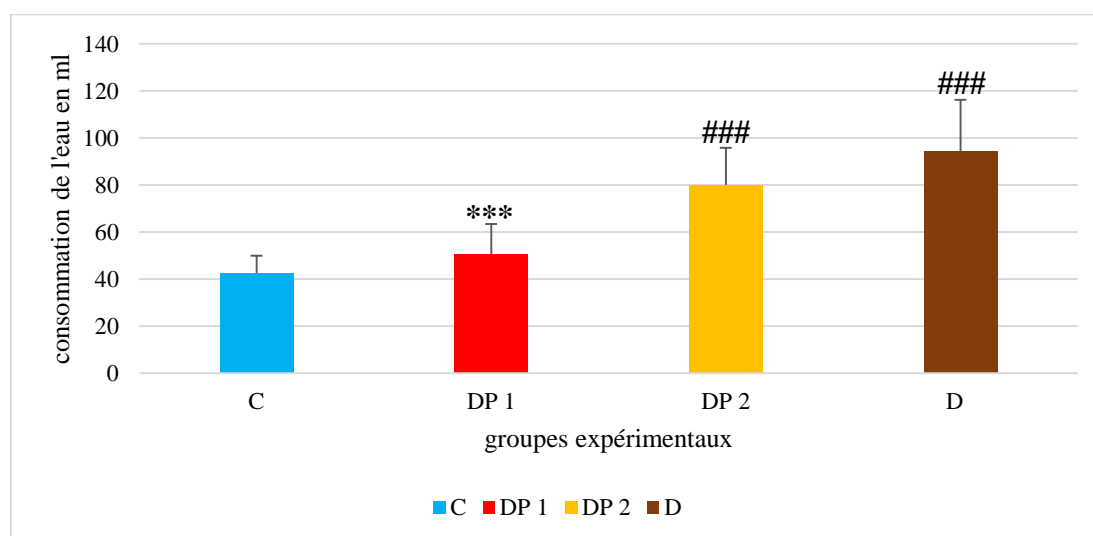


Figure 28 : moyen de la consommation de l'eau (C : lot témoin, DP1 et DP2 : lots traités par la propolis des différentes doses (1500 et 750 mg/kg, respectivement) ; D : lot diabétique). *: la signification par rapport au lot diabétique (D) ; # : la signification comparer au lot témoin (C).

3.3. Effet de la propolis sur l'évolution glycémique

Chez les lots diabétiques de l'expérimentation, dans J0 le taux de la glycémie a été normal. Il a été élevé après 48 heures de l'administration de STZ c.à.d. à J 2. A la fin de l'expérimentation le taux du glucose sanguin a été augmenté pour le lot diabétique. Par contre, le taux glycémique du lot diabétique traité par la dose de 750 mg/kg (DP2) a été diminué et le taux de l'autre lot (DP1) a été devenu normale. La glycémie de lot témoin a été restée presque stable tout au long de l'expérimentation (Figure 29).

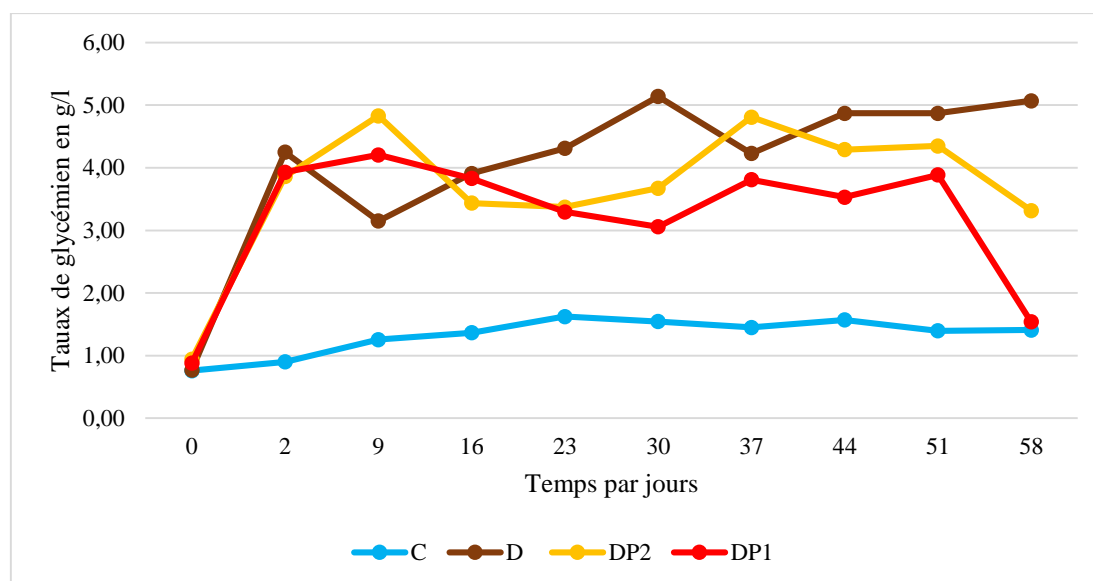


Figure 29 : évolution de la glycémie en fonction du temps (C : lot témoin ; D : lot diabétique, DP1 et DP2 : lots traités par la propolis à raison de 1500 et 750 mg/kg, respectivement).

3.4. Effet de la propolis sur l'aspect microscopique de quelques organes

A. Étude histologique du pancréas

L'étude histologique de pancréas chez les rats diabétiques, montre qu'il y a une atrophie des îlots de Langerhans avec une diminution de la quantité et une destruction de la structure, ainsi qu'il y a une nécrose cellulaire à leurs niveaux. Tandis que les îlots des rats témoins ont des tailles, de forme et de nombre normaux, sans manque cellulaire à leurs niveaux (Figure 30).

L'examen microscopique des pancréas des rats diabétiques traités par l'extrait éthanolique de la propolis de 100%, nous a permis d'observer que le nombre des îlots est plus nombreux que les rats diabétique, et moins que les rats témoins. Il y a des îlots sont aussi sains que celles des rats témoins, mais il y a d'autres ont des tailles et des aspects anormaux avec un manque cellulaire, comme les îlots des rats diabétiques (Figure 30).

Certains ilots saines des rats diabétiques traités par l'extrait de la propolis de 50% ont des tailles et des formes entre les ilots des rats diabétiques traités et témoins, et certains d'autres ont une atrophie de la taille et une forme hétérogène avec nécrose cellulaire, comme les ilots des rats diabétiques. Leurs nombre est entre les rats diabétiques traités par la propolis de 100% et des rats diabétiques (Figure 30).

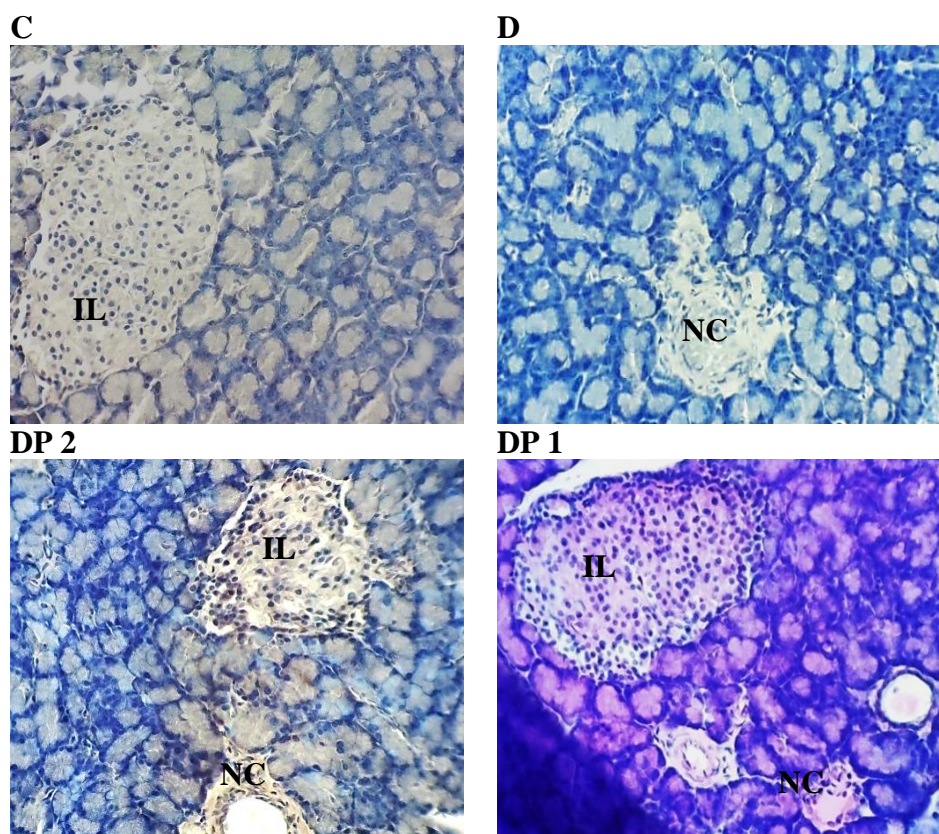


Figure 30 : tissu pancréatique des rats témoins (C), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par la propolis de la dose 1500 mg/kg (DP1), la propolis de la dose 750 mg/kg (DP2) (l'hématoxyline + éosine ; X40). **IL :** Ilots de Langerhans. **NC :** Nécrose Cellulaire.

B. Aspect microscopique du foie

L'étude histologique du foie montre que le tissu hépatique des rats témoins a un tissu sain avec des hépatocytes normales sans atteinte par la stéatose. Tandis que les tissus des rats diabétiques sont pleins des zones atteintes par des stéatoses où leurs hépatocytes ont des macros et micro vacuolaire. En plus d'avoir des infiltrats inflammatoires (figure 31).

Le foie des rats du lot diabétique traité par la propolis de 750 mg/kg (DP2) présente une dégénérescence graisseuse mais leurs hépatocytes sont moins atteints que le lot diabétique (D), alors que le tissu du lot diabétique traité par la propolis de 1500 mg/kg (DP1) est presque sain que le foie du lot témoin (C) (Figure 31).

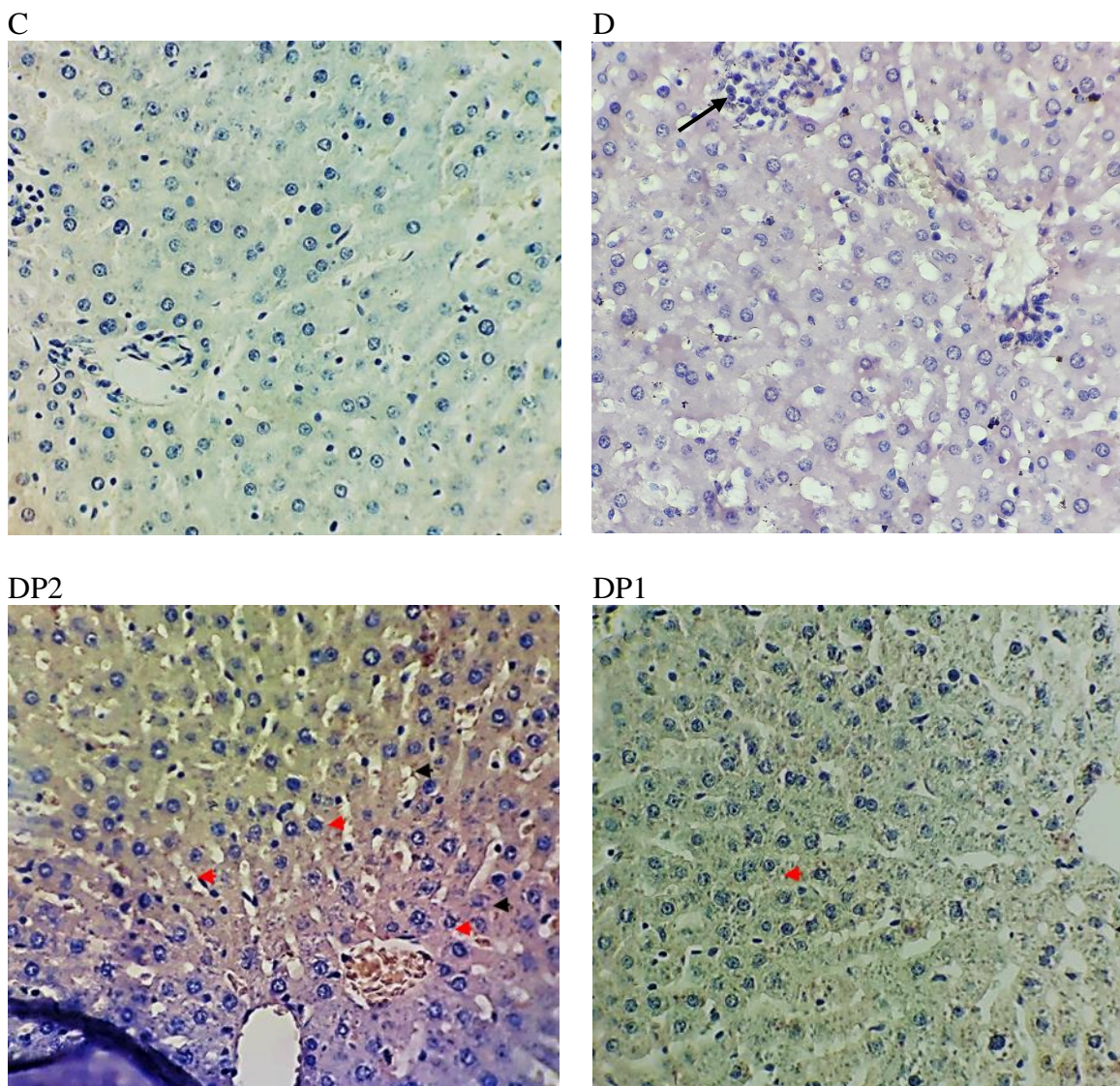


Figure 31 : tissu hépatique des rats témoins (C), rats diabétiques (D) et rats traités par la propolis à raison de 1500 mg/kg (DP1), propolis de dose 750 mg/kg (DP2) (Hematoxylin + éosine ; X40). stéatoses Macro-vacuole (➔), stéatoses micro-vacuole (➤), infiltrat inflammatoire (➔➔).

C. Etude histopathologie des reins

L'examen microscopique du lot témoin(C) a révélé un tissu rénal normal sans dommages aux glomérules ou atrophies tubulaires. Nous avons également noté l'absence de signes histologiques de micro-angiopathie diabétique (néphropathie diabétique), en particulier l'absence de glomérulosclérose (Figure 32).

D'autre part le lot diabétique a été présenté des néphropathies diabétiques où la majorité des glomérules est totalement détruits (gloméroscléroses) et les autres présentaient une Expansion mésangiale au stade plus avancé, et certains glomérules ont été à des stades moins avancé. De plus, il y a une atrophie tubulaire (Figure 32).

La majorité des glomérules du lot traité par la propolis de 1500 mg/kg (DP1) ont été sains et quelques-uns aux stades d'expansion mésangiale et des glomérulosclérose. Tandis que les reins du lot traité par l'autre dose de la propolis (DP2) ont été présentés plus des glomérules aux stades d'Expansion mésangiale et des glomérulosclérose que le lot traité par la dose élevée de la propolis. Quelques corpuscules de Malpighi sains ont également été observés. Les tubules rénaux des lots traités par la propolis étaient aussi sains que ceux des groupes témoins (Figure 32).

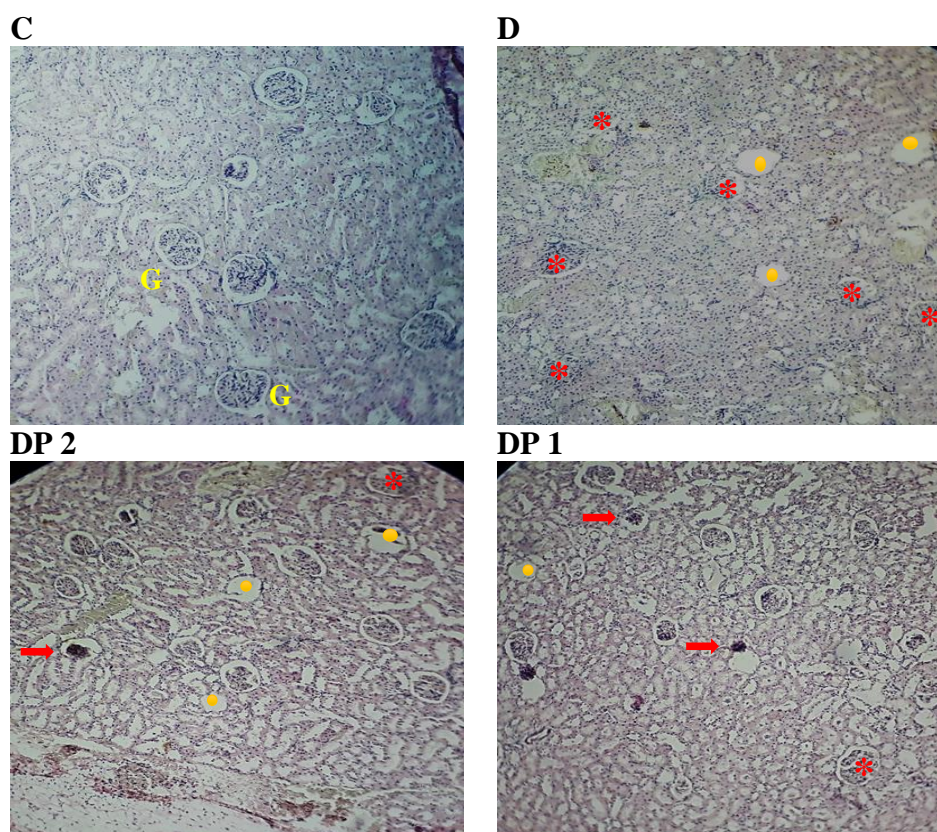


Figure 32 : coupe histologique du tissu rénale des rats témoins (C), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités avec la dose de 1500 mg/kg (DP1) et la dose de 750 mg/kg (DP2) de la propolis ; (Hematoxylin + éosine ; X10). Stade d'Expansion Mésangiale moins avancé (→) ; Stade d'Expansion Mésangiale plus avancé (*) ; Gloméroscléroses (●) ; Glomérules rénal (G).

4. Détermination de l'effet gastro-protecteur

4.1. Effets de la propolis sur l'aspect macroscopique de l'estomac

A. Examinations des estomacs à l'œil nu

L'observation macroscopique à l'œil nu de la face intérieure des estomacs des rats choisis aléatoirement de chaque lot a été montrée que l'estomac de lot témoin (C) a une surface intacte

sans avoir des lésions par contre de celui du lot ulcéreux (U) qui avait présenté des fortes lésions sous forme des sillons hémorragiques après l'administration de l'agent ulcérogène (HCl-éthanol). Tandis que l'estomac du lot ulcéreux prétraité avec Lansoprazole® (LU) a été très peu endommagé que le lot ulcéreux (U). Les lots ulcéreux prétraités par les deux doses de la propolis (PU1 et PU2) avaient des estomacs sains et similaires à celle-ci du lot témoin (C) (Figure 33).

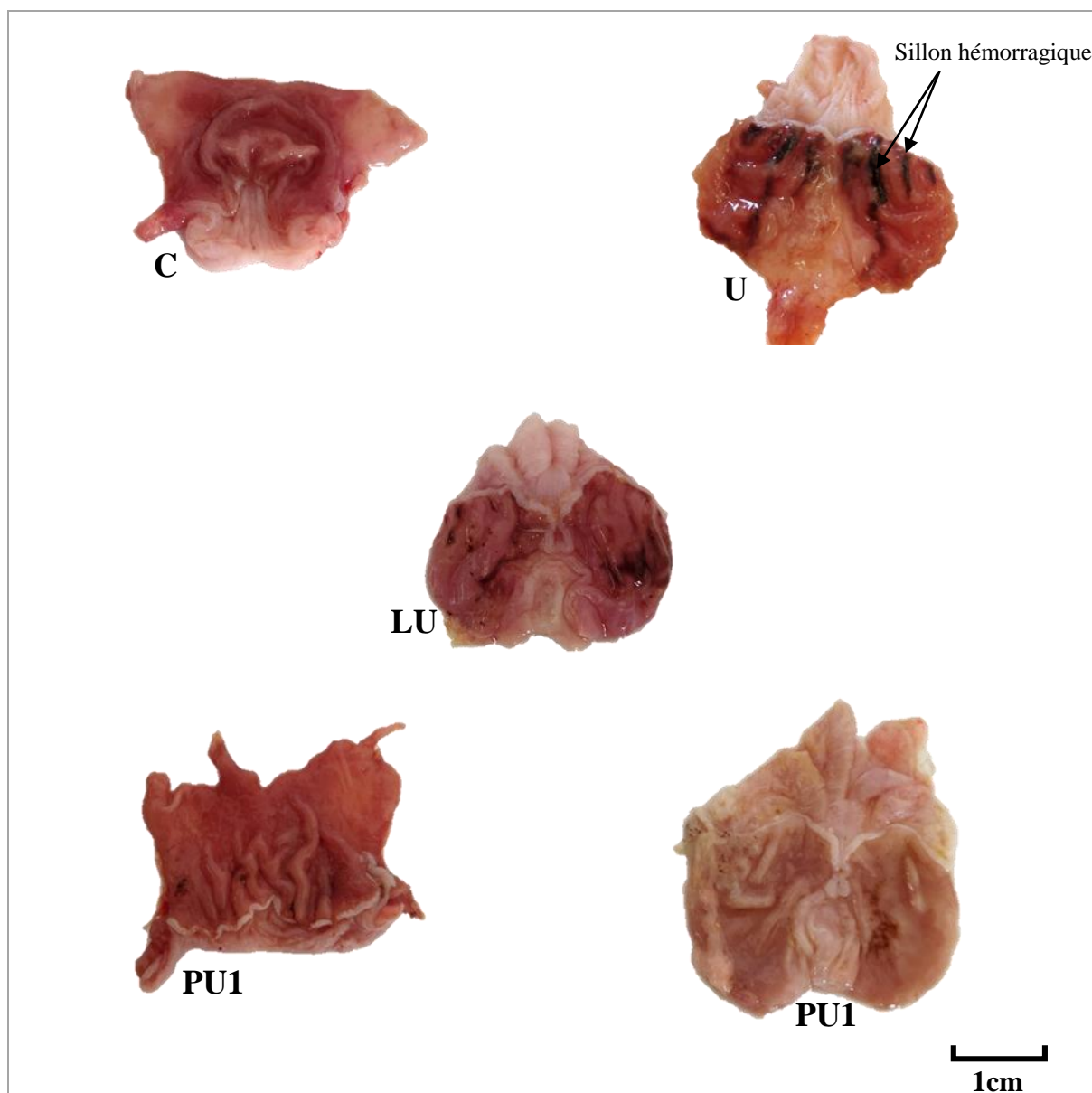


Figure 33 : l'aspect macroscopique de l'estomac des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis à raison de 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2)

B. Effet de la propolis sur le poids de l'estomac

Selon la figure (34), tous les lots ulcéreux (PU2 : 1,53 ; U : 1,45 ; LU : 1,38 et PU1 : 1,12 g) ont des poids des estomacs supérieures (non significatif pour LU et PU1 et très significatif pour PU2 et U) à celui du lot témoin (C : 0,84 g).

Les estomacs chez les lots ulcéreux prétraités par Lansoprazole® (LU) et la dose faible de la propolis (PU1) ont des poids moins (PU1 : significatif et LU : non significatif) que celui du lot ulcéreux (U). Ce dernier son poids d'estomac a été inférieur à celle du lot ulcéreux prétraité par la dose forte de la propolis (PU2).

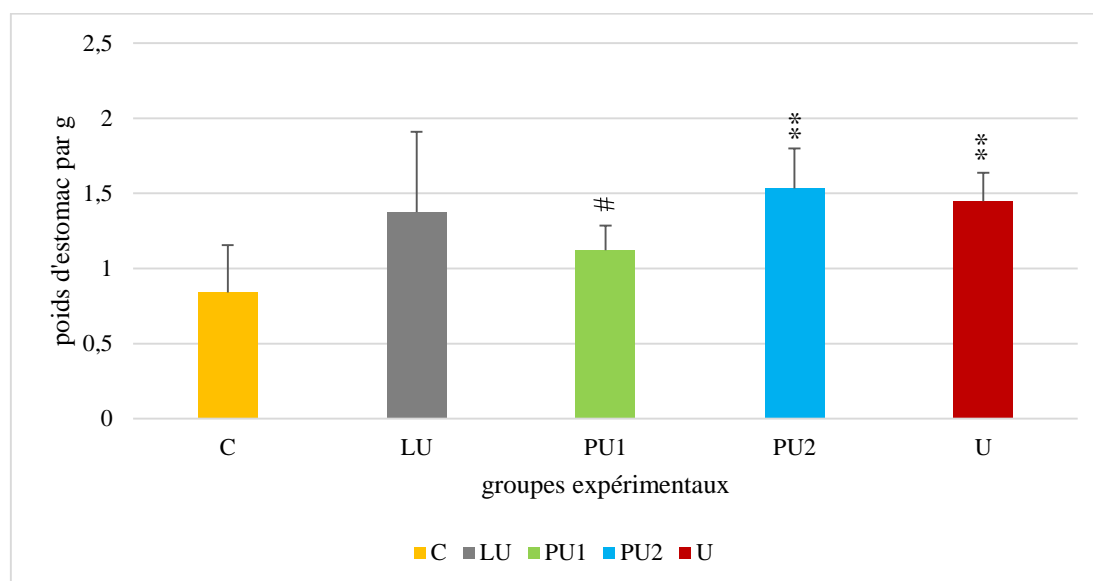


Figure 34: Moyen du poids d'estomac des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : par rapport au lot témoin (C), # : par rapport au lot ulcéreux (U).

C. Effet de la propolis sur le taux d'ulcération gastrique

Le pourcentage d'ulcère du lot ulcéreux a été présenté $85,17 \pm 10$ % et hautement significatif par rapport au lot témoin qui a été 0%. Les lots ulcéreux prétraités par la propolis ont un pourcentage d'ulcère presque nul (mais PU1 : 0,34% hautement significatif et PU2 : 0,91% significatif). Tandis que le pourcentage d'ulcère du lot ulcéreux traité avec le produit de référence (LU) a été élevé et très significatif comparativement au lot témoin (C) (Figure 35).

Tous les lots ulcéreux traités (PU1, PU2 et LU) ont des taux d'ulcération gastrique très faible et hautement significatif par rapport au lot ulcéreux (Figure 35).

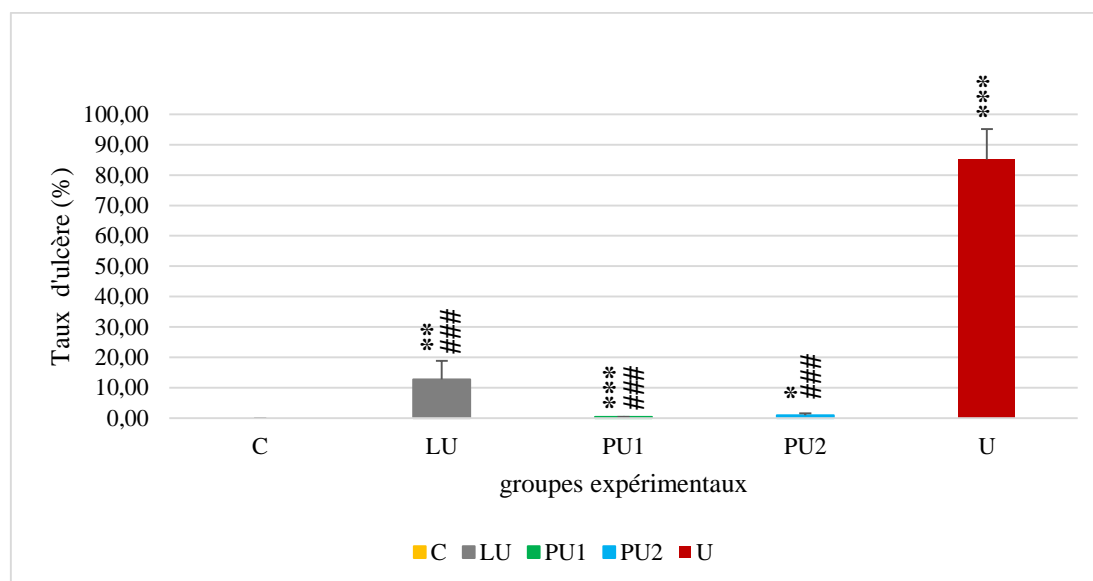


Figure 35 : Moyen du taux d’ulcération gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : par rapport au lot témoin (C), # : par rapport au lot ulcéreux (U).

D. Effet de la propolis sur le pourcentage de protection d’ulcération gastrique

La figure (36) a été montrée que le pourcentage de protection d’ulcération gastrique chez les lots ulcéreux prétraités par la propolis de différentes doses (PU1 : 99,48 et PU2 : 98,71%) ont été un peu faible, ainsi que chez le lot ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU : 84%) a été faible en comparant avec le lot témoin (C : 100%). Alors que, le pourcentage de protection du lot ulcéreux a été nul (U : 0%)

Le taux de protection contre l’ulcération gastrique pour tous les lots ulcéreux prétraités (LU, PU1 et PU2) a été très élevé et hautement significatif comparativement au lot ulcéreux (U).

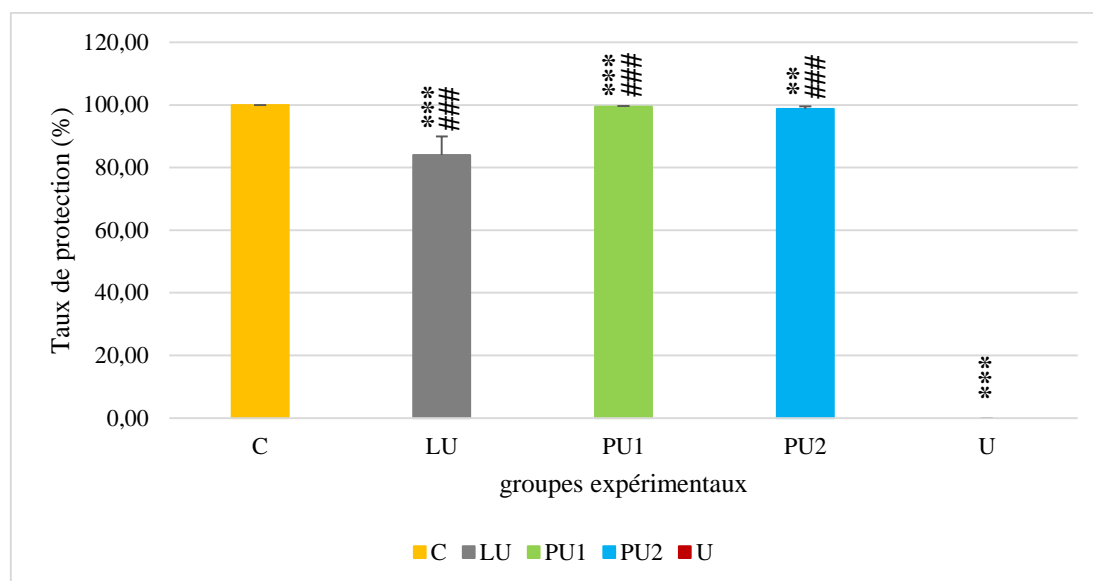


Figure 36 : Moyen de taux de protection d’ulcération gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : par rapport au lot témoin (C), # : par rapport au lot ulcéreux (U).

4.2. Effet de la propolis sur l’acidité de l’estomac

A. Volume et pH du suc digestif

En comparant avec le volume du suc digestif du lot témoin (C : 0,52 ml) : le lot ulcéreux prétraité par la dose élevée (PU2 : 0,68 ml) avait un volume légèrement plus et non significatif, tandis que les autres lots ulcéreux prétraités avaient des grands volumes du suc gastrique et très significatif (PU1 : 1,13 et LU : 1,43 ml). Alors que le lot ulcéreux son volume très grand et hautement significatif (U : 2,55 ml) (Figure 37).

Par contre la comparaison avec le lot ulcéreux, tous les lots ulcéreux prétraité (LU, PU1 et PU2) avaient de très faibles quantités du suc digestif et très significatif pour LU et hautement significatif pour PU1 et PU2 (Figure 37).

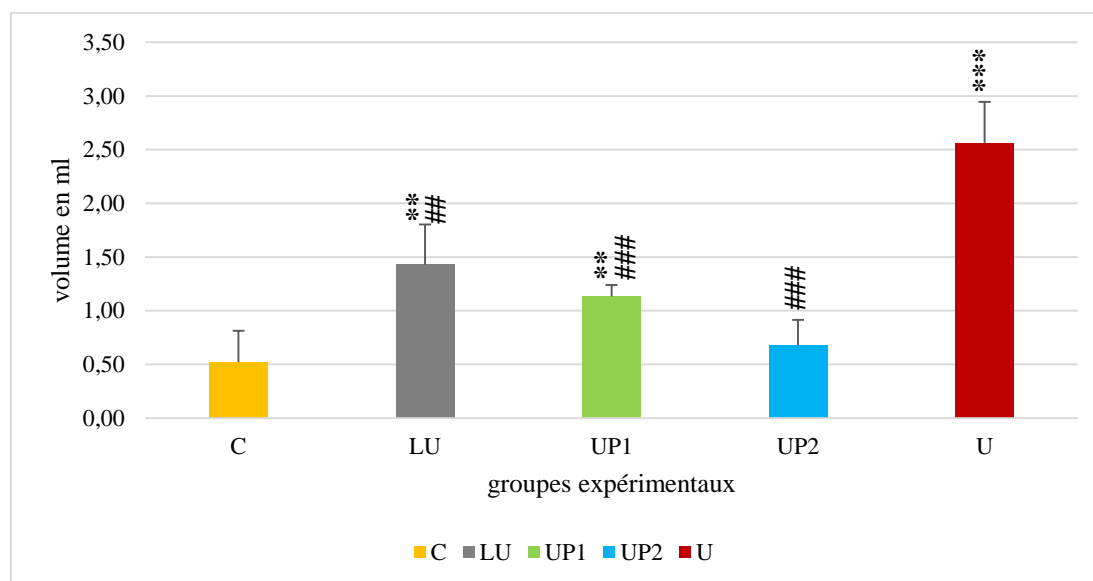


Figure 37 : Moyen du volume du suc digestif des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : comparaison avec le lot témoin (C) ; # : comparaison avec le lot ulcéreux (U).

La figure (38) a montré que les valeurs du pH des lots ulcéreux (U : 2,3 ; PU1 : 2,36 et LU : 2,46) ont été inférieures et non significatif. Par contre à celle du lot ulcéreux prétraité par la dose de 1000 mg/kg de la propolis (PU2 : 2,78) a été supérieur et non significatif à celle du lot témoin (C : 2,59).

Les valeurs de pH des lots ulcéreux prétraité (PU1, LU) ont été supérieures, non significatif et l'autre dose de la propolis (PU2) est supérieure et significatif à celle du lot ulcéreux.

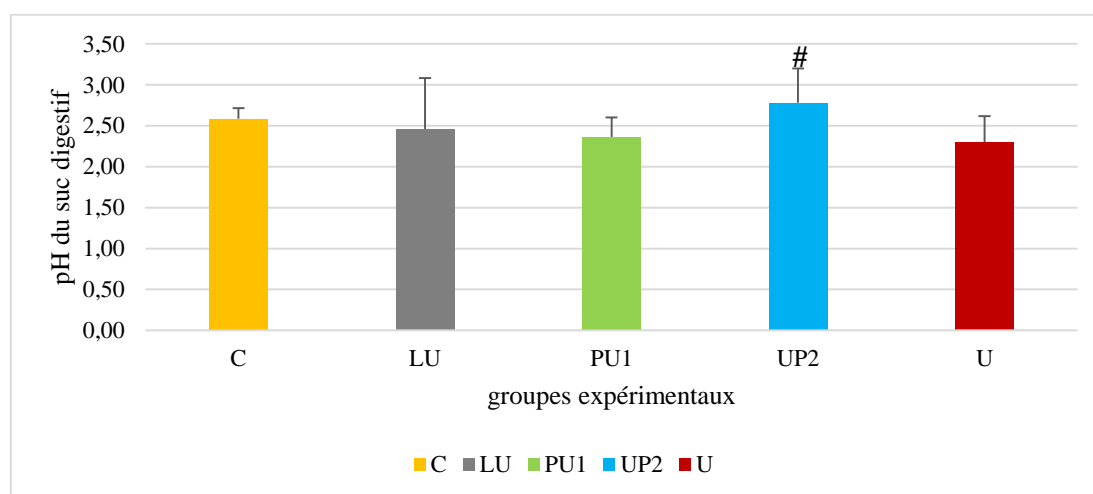


Figure 38: Moyen du pH du suc digestif des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : comparant avec le lot témoin (C) ; # : comparant avec le lot ulcéreux (U)

B. Volume et pH du surnageant du suc digestif

Les volumes du surnageant des lots ulcéreux comparativement au lot témoin (C : 0,19 ml) ont été plus grand et hautement significatif (U : 1,27, LU : 0,98 et PU1 : 0,91 ml, respectivement à l'ordre décroissant) à l'exception de celui de lot ulcéreux prétraité par la propolis à raison de 1000 mg/kg (PU2 : 0,47 ml) a été proche et significatif à celui du lot témoin (Figure 39).

Les lots ulcéreux prétraités ont des quantités très petites du surnageant du suc digestif et non significatif pour LU, significatif pour PU1 et hautement significatif pour PU2 comparativement à celle du lot ulcéreux (Figure 39).

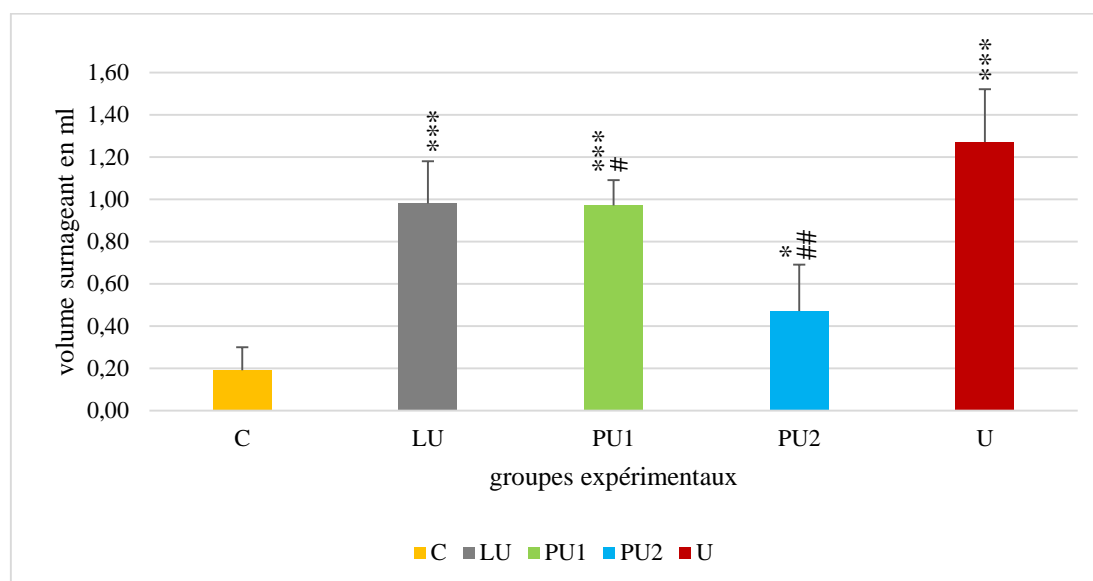


Figure 39 : Moyen du volume du surnageant du suc gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : par rapport au lot témoin (C), # : par rapport au lot ulcéreux (U).

La figure (40) montre que les valeurs du pH du surnageant du suc gastrique comparativement au lot témoin (C : 2,61), chez les lots ulcéreux (non traité (U : 2,05,) et prétraité avec Lansoprazole® (LU : 2,25,) et la propolis de faible dose (PU1 : 2,15,) ont été faible (significatif, non significatif, hautement significatif, respectivement), contrairement au l'autre lot prétraité par la propolis (PU2 : 3,54) a été très élevé et significatif.

Les valeurs des lots ulcéreux prétraités par le produit de référence et la propolis de 500 mg/kg (PU1) ont été un peu élevé et non significatif, ainsi que de celle du lot traité par la deuxième dose de la propolis (PU2) a été très élevé et très significatif par rapport à celle du lot ulcéreux (Figure 40).

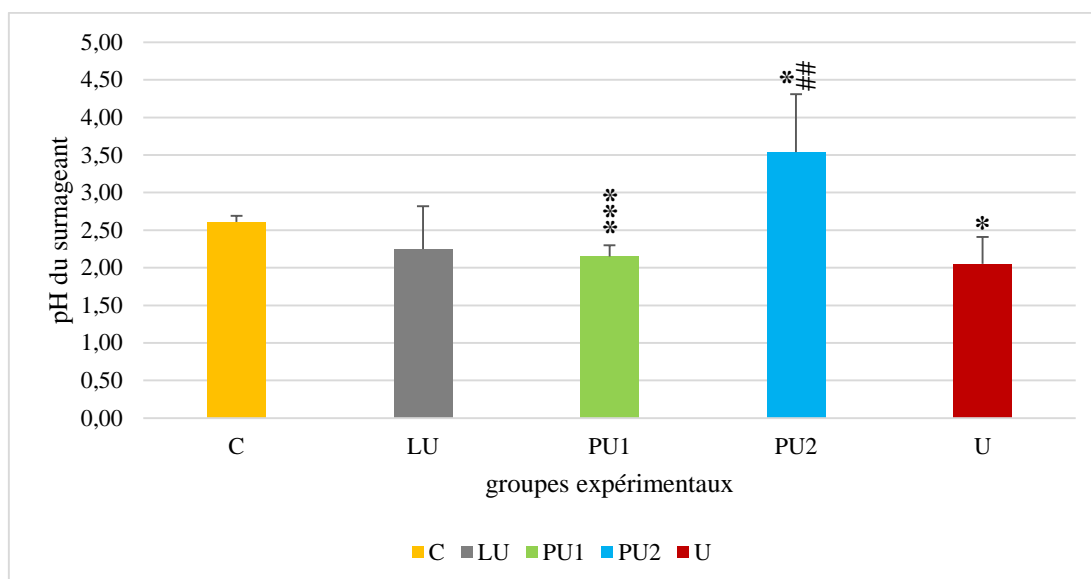


Figure 40: Moyen du pH du surnageant du suc gastrique chez les rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : comparant avec le lot témoin (C) ; # : comparant avec le lot ulcéreux (U).

C. Effet de la propolis sur l'acidité du surnageant gastrique

La comparaison de l'acidité chez les lots ulcéreux (prétraité et non) au celle du lot témoin (C : 61,28 mEq/l) a montré que : l'acidité des lots prétraité avec le standard (LU : 62,88 mEq/l) et la propolis (PU1 : 63 mEq/l) ont été un peu élevé et non significative ainsi que celle du lot ulcéreux (U : 72,17 mEq/l) a été trop élevé et significative. Contrairement à celle du lot prétraité par la dose 1000 mg/kg de la propolis (PU2) a été un peu faible et non significative (Figure 41).

Tous les lots ulcéreux prétraités par le médicament de référence et la propolis (PU1 et PU2) avaient de l'acidité faible et très significative pour PU2, significative pour PU1 et non significative pour LU par rapport à celle du lot témoin (Figure 41).

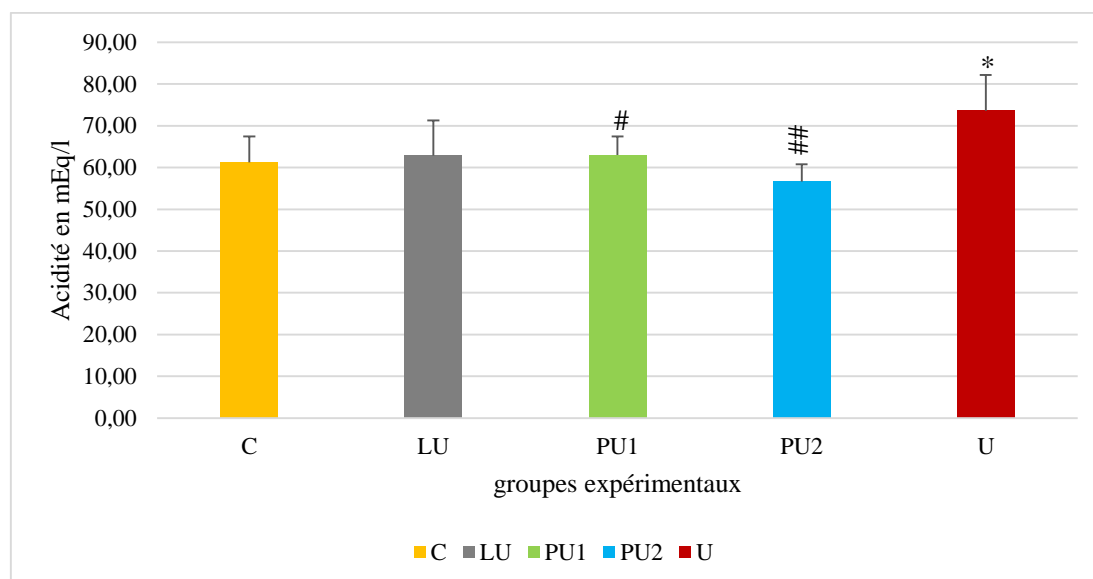


Figure 41 : Moyen de l'acidité du surnageant gastrique des rats témoin (C), rats ulcéreux (U), rats ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis de dose 500 mg/kg (PU1) et de 1000 mg/kg (PU2). * : comparaison avec le lot témoin (C) ; # : comparaison avec le lot ulcéreux (U).

4.3. Effet de la propolis sur l'aspect microscopique de l'estomac

Les coupes histologiques de l'estomac de tous les lots ont montrées que le lot témoin (C) avait des couches gastriques intactes avec des épaisseurs normales, la surface de la muqueuse saine et sans avoir des pertes et des atrophies, ainsi que l'absence d'œdème et l'infiltrat inflammatoire au niveau de la sous muqueuse. Contrairement au lot ulcéreux qui avait des couches endommagées par l'ulcère où l'épaisseur de la muqueuse a été très mince avec la présence des érosions et des atrophies cellulaires, la sous muqueuse a été également dilatée par l'œdème avec l'apparition d'infiltrat inflammatoire (Figure 42).

En revanche, l'aspect microscopique du lot ulcéreux prétraité avec Lansoprazole® (LU) a été apparu mieux que le lot ulcéreux (U) où la muqueuse avait une épaisseur un peu large avec des atrophies cellulaires et celle de la sous muqueuse avait une petite dilatation causée par la présence d'une petite quantité d'œdème avec l'absence d'infiltrat inflammatoire (Figure 42).

Alors que les lots ulcéreux prétraités par la propolis (PU1 : 500 mg/kg et PU2 : 1000 mg/kg) ont présenté une apparence histologique très proche à celle du lot témoin, où les couches de l'estomac sont intactes avec des épaisseurs normales ainsi que l'absence d'œdème étendu et d'infiltrat inflammatoire dans la sous muqueuse (Figure 42).

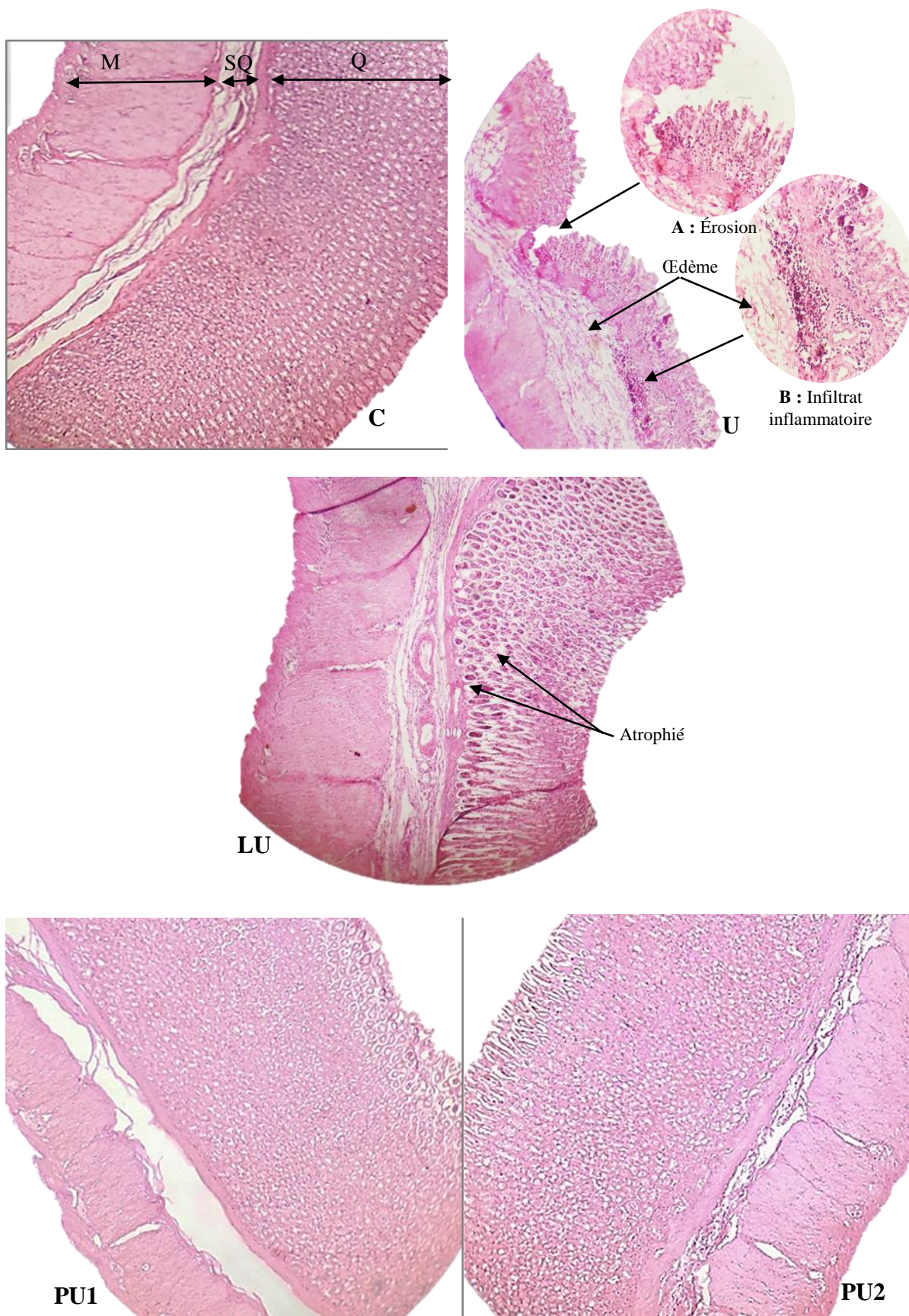


Figure 42 : Coupes histologiques de l'estomac chez le lot témoin (C), lot ulcéreux (U), lot prétraité par Lansoprazole® (LU) et par la propolis (PU1 : 500 mg/kg et PU2 : 1000 mg/kg) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X10) A et B (X40).

M : musculuse, **SQ** : sous muqueuse, **Q** : muqueuse,

5. Discussion générale

La population mondiale a augmenté de façon exponentielle au cours du siècle dernier et elle continue de croître. Malheureusement, cette augmentation exponentielle montre également une corrélation avec la population de patients. Le diabète sucré, qui est un trouble métabolique courant lié au métabolisme des glucides, pourrait être donné comme exemple de cette augmentation étonnante. À l'échelle mondiale, la prévalence du diabète chez les adultes est estimée à environ 463 millions de personnes en 2019, et on estime qu'elle passera à 700 millions d'ici 2045 (Saeedi *et al.* 2019).

L'hyperacidité gastrique et l'ulcère gastroduodéal sont également un problème mondial très courant (Jainu et Devi, 2006). L'ulcère gastrique est une lésion qui affecte l'ensemble de la muqueuse gastro-intestinale et de la muqueuse musculaire (Tarnawski *et al.*, 2001). Il est induits par plusieurs facteurs, tels que : le stress, le tabagisme, les carences nutritionnelles et la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Nash *et al.* 1994). Environ 25 % des patients atteints de cette maladie présentent une complication grave, telle qu'un saignement, une perforation ou une obstruction de la sortie gastrique (Gulia et Choudhary, 2011).

C'est une réalité absolue que la prévalence de certaines maladies élevées est liée à la forte consommation des médicaments. Cependant, l'utilisation des médicaments synthétiques et/ou de produits chimiques peut ne pas être efficace dans la prévention et le traitement de certaines maladies qui ont augmenté ces dernières années pour des raisons telles que les effets secondaires biologiques ou la résistance aux médicaments (Gül et Pehlivan, 2018). Dans notre monde moderne d'aujourd'hui, l'application de nombreuses méthodes traditionnelles - l'apithérapie en fait partie - a été encouragée contre ces drogues synthétiques et/ou chimiques (Sahin, 2016).

L'apithérapie est l'étude de l'utilisation de produits apicoles tels que le miel, le pollen, la propolis, la gelée royale, le venin d'abeille, la cire et l'apilarnil pour la prévention et le traitement des maladies (Hellner *et al.*, 2008). Surtout, la propolis présente de nombreuses activités biologiques et son utilisation comme agent de médecine complémentaire est connue depuis longtemps (Baltas *et al.*, 2016 ; El-Guendouz *et al.*, 2016 ; El Rabey *et al.*, 2017 ; Gul Baykalir *et al.*, 2016 ; Yildiz *et al.*, 2013 ; Yildiz *et al.*, 2014).

Le travail préparé ici a été réalisé sur l'efficacité de la propolis en tant qu'agent antidiabétique et antiulcéreux.

La Comparaison des propriétés biochimiques *in vitro* de la propolis a montré que la capacité antioxydante pourrait être évaluée en tant que paramètre de qualité pour la propolis ainsi que d'autres produits apicoles comme le miel et le pollen (Can *et al*, 2015). Par rapport à la littérature basée sur l'étude des antioxydants, les différentes plages de valeurs ont pu être observées en raison de la riche variation physico-chimique des ingrédients de la propolis. Mais les résultats généraux étaient en harmonie avec notre travail. Aliyazicioglu *et al* ont étudié la propolis anatolienne, ils ont trouvé la teneur totale en composés phénoliques de 115 à 210 mg GAE/g d'extraits méthanoliques (Aliyazicioglu *et al*. 2013). Alencar *et al* (2007) ont utilisé de la propolis rouge brésilienne avec extraction à l'éthanol ; leurs résultats varient de 43 à 233 mg de GAE/g d'extraits éthanoliques.

Selon Socha *et al* ; les composés phénoliques essentiels de la propolis précisent la caractéristique antioxydante tout comme la variété des flavonoïdes. Alors que la fourchette de teneur en flavonoïdes de leurs échantillons analysés était relativement étroite, de 35,64 à 62,04 mg QE/g (Socha *et al*, 2015), une fourchette très large a pu être observée dans la littérature (Ahn *et al*, 2007 ; Hernández Zarate *et al*, 2018). Il était clair que notre expression unitaire (mg QUE/mL), qui n'était pas transformée en matière sèche en gramme, était différente en termes de littérature générale donnant ainsi une comparaison directe pourrait être considérée comme une inharmonie. S'il fallait exactement la même unité pour montrer l'efficacité de notre propolis en termes de flavonoïde, l'étude de Curifuta *et al*, (2012) pourrait être donnée. Parce que la gamme de leurs teneurs totales en flavonoïdes se situait entre 4,0 et 19,7 mg/mL d'équivalents de quercétine.

Bien que le résultat du FRAP de l'échantillon analysé soit presque similaire à celui rapporté par Saral *et al*, (2019) qui ont également évalué des échantillons de propolis prélevés sur différentes races d'abeilles mellifères en Turquie, le niveau de DPPH a été jugé incompatible. La raison de la différence d'activité DPPH entre l'échantillon de propolis testé (SC50 : $0,54 \pm 0,05$ mg/mL) et le résultat de la littérature actuelle (SC50 : 0,02-0,13 mg/mL) pourrait être une variété de propriétés physicochimiques et biochimiques de l'échantillon de propolis (Saral *et al*, 2019). Ces propriétés sont liées à de nombreux facteurs ; non seulement avec les conditions géographiques et climatiques, mais aussi le niveau d'antioxydant de la propolis peut être variable en fonction de nombreux facteurs tels que le type d'abeille, l'état de la ruche et surtout la source florale (Souza *et al*, 2016). Tous ces facteurs sont responsables de l'activité de nombreux groupes sous-phénoliques et de composés phénoliques individuels, tels que les acides phénoliques et les flavonoïdes (Akyuz *et al*, 2014). Après avoir fourni nos résultats

antioxydants et les avoir comparés à ceux d'études précédentes, nous étions encore plus confiants dans le rapport de bioactivité de la propolis fourni par HPLC en tant que forte source de phénolique. De plus, il y avait une forte similarité de corrélation, ici, Socha *et al*, (2015) ont rapporté que la chrysin était la quantité maximale dans les échantillons de propolis, comme notre résultat. De plus, les résultats révélés par (Aygul *et al*, 2016) ont montré que CAPE (1478,12-898,080 $\mu\text{g/g}$) était le composant principal dans deux échantillons de propolis.

Les valeurs obtenues des inhibitions de l' α -amylase et de la -glucosidase pourraient être étayées par des résultats de rapport variables pour les échantillons de propolis (Alaribe *et al*, 2019 ; Pujirahayu *et al*, 2019 ; Zhang *et al*, 2015) et tous d'entre eux avaient souligné que les composés phénoliques pouvaient être responsables des mécanismes d'inhibition enzymatique. Kurek-Górecka *et al*, (2014) ont affirmé que la daidzéine, la lutéoline et ses dérivés inhibaient l'activité de l' α -amylase et de la -glucosidase et que les glycosides de quercétine influencent les transporteurs sodium-glucose dans les entérocytes et pourraient avoir des effets antidiabétiques. Il a été mentionné la même situation à propos de l'inhibition de la -glucosidase. Alaribe *et al*, (2019) ont isolé et identifié les cinq isoflavonoïdes, un diarylpropane et une flavanone prénylée de la propolis nigériane pour tester les inhibitions de l' α -amylase et de la -glucosidase, enfin, ils ont révélé une réponse positive. En bref, même si notre étude n'incluait pas l'isolement et l'identification de composés phénoliques spécifiques de la propolis étudiée, le fait d'avoir une forte bioactivité caractéristique de l'échantillon de propolis a montré un moyen de trouver la corrélation entre les inhibitions enzymatiques et les composés phénoliques. Par conséquent, la raison de la grande valeur de l' α -amylase ($0,62 \pm 0,00 \text{ g/mL}$) et de la -glucosidase ($40,40 \pm 0,09 \text{ g/mL}$) pourrait être la teneur élevée en phénols de la propolis.

Cette étude a comporté l'évaluation de l'effet de la propolis sur le diabète causé par la STZ chez des rats Wistar devenus diabétiques après 48 heures d'injection (Furman, 2015). En outre, elle comprend une évaluation de la glycémie et des paramètres biologiques dans les deux mois suivant l'expérimentation. A la fin de cette période, le sacrifice a été fait pour l'étude des paramètres histologiques.

L'étude de l'évolution glycémique a révélé une augmentation importante chez les rats diabétiques (D) (de 77 ± 3.25 à $425 \pm 78.67 \text{ mg/dl}$) injectés par le STZ par rapport aux rats témoins (C) (de $76 \pm 4,36$ à $90 \pm 1 \text{ mg/dl}$), cette observation a été remarquée après 48 heures de l'injection. Le taux de la glycémie chez le lot diabétique est resté élevé jusqu'à la fin de l'expérimentation ($507 \pm 56.37 \text{ mg/dl}$). Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par Wu et Huan (2008) et Furmun (2015).

La diminution du taux de glucose dans le sang chez les rats diabétiques traités par la propolis (DP1 : 1500 et DP2 : 750 mg/kg) (De $393 \pm 192,7$ à 154 ± 28 mg/dl ; de $386 \pm 141,1$ à $331,5 \pm 123,74$ mg/dl, respectivement) par rapport au lot diabétique non traité (de $425 \pm 78,67$ à $507 \pm 56,37$ mg/dl mg/dl) durant la période de l'expérimentation, cela montre que la propolis a une activité hypoglycémiante.

Ces résultats a été d'accord avec les résultats des travaux d'Oladayo (2016), Al-Hariri *et al* (2011), Wei Zhu *et al* (2010), Nelly Rivera-Yañez *et al* (2018), Abbas Hadi (2014).

Une diminution de poids corporel chez tous les rats des lots diabétiques a été aussi remarqué (diabétique (D): $271 \pm 5,77$ à $229 \pm 53,67$ g ; diabétique traité par la propolis 750 mg/kg (DP2) : $272 \pm 12,29$ à $228,5 \pm 41,72$ g, et diabétique traité par la propolis 1500 mg/kg : $259,67 \pm 7,64$ à $238 \pm 66,73$ g) par rapport au lot témoin (C) qui a une croissance de poids corporel tout au long de l'expérimentation ($265,67 \pm 1,53$ à $356,5 \pm 24,75$ g). Ces résultats montrent que le STZ affecte le poids corporel comme apporter par Wu et Huan (2008) et Furmun (2015) et la propolis n'améliore pas le poids, ces résultats ne sont pas identiques à ceux de Nelly Rivera-Yañez (2018), El-Sayed *et al* (2009), Wei Zhu *et al* (2010), Oladayo (2016) qui ont constaté que la propolis a empêché la diminution du poids corporel.

La majorité des ilots pancréatiques du lot diabétique (D) sont atteints (atrophie, déformé et nécrosés) par contre les ilots du lot témoins (C) sont sains. Ces résultats sont similaires à ceux d'El Rabey *et al* (2017), Al-Hariri *et al* (2015).

Il y a beaucoup des ilots de Langerhans sains dans les lots traité par la propolis de 1500 et 750 mg/kg, leur nombre est entre le nombre des ilots du lot témoin et diabétique. Ces résultats montrent qu'il y a une régénération de ces ilots, ainsi que la dose 1500 mg/kg (DP1) est plus efficace que la dose 750 mg/kg (DP2). Nos résultats sont identiques à ceux trouvés par El Rabey *et al* (2017).

Le diabète a augmenté les complications diabétiques (Furman, 2015). La néphropathie diabétique (Breyer *et al*, 2005) et la stéatose hépatocytaire (Couvelard, 2007) sont deux de ces complications.

Le tissu hépatique du lot diabétique (D) a une stéatose ou dégénérescence graisseuse due à l'apparition des micro-vacuolaires et/ou des macro-vacuolaires au niveau des hépatocytes. Cependant les hépatocytes des rats témoins (C) n'ont pas des macro-vacuolaires ni des micro-vacuolaires, alors elles sont apparus sains et normale. Les résultats montrent que le diabète

affecte le tissu hépatique menant à la stéatose hépatocytaire. Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par Oršolić *et al*, (2012), qui ont fait l'induction du diabète avec une dose unique de monohydrate d'alloxane à des souris albinos suisses (75 mg/kg).

Le tissu hépatique des lots traités par la propolis des différentes doses (DP1 et DP2) ont moins des stéatoses micro et macro-vacuolaires aux niveaux des hépatocytes que le lot diabétique, où la dose de 1500 mg/kg plus efficace (la stéatose presque nul) que la dose de 750 mg/kg. Alors, il y a deux possibilités : la propolis empêche l'accumulation des triglycérides, ou bien elle fait la dégradation graisseuse aux hépatocytes. Par conséquent, ces résultats montrent que la propolis améliore le tissu hépatique de la stéatose dans le diabète. Ces résultats sont similaires à ceux d'Oršolić *et al*, (2012).

Le tissu rénal du lot diabétique (D) a une néphropathie diabétique due à la destruction de la plupart des corpuscules de Malpighi alors que le tissu rénal des rats témoins (C) est apparu sain et normal sans néphropathie diabétique. Les résultats montrent que Le diabète affecte le tissu rénal (les glomérules rénaux) conduisant à la néphropathie diabétique. Ces résultats sont similaires à ceux de Breyer (2005).

Le tissu rénal des lots traités par la propolis des différentes doses (DP1 et DP2) sont moins atteints aux niveaux glomérulaires que le lot diabétique (D), où la dose de 1500 mg/kg plus efficace que la deuxième dose. Cela montre que la propolis protège les glomérules rénaux. Ces résultats sont concordants avec ceux d'El Rabey (2017)

Ce travail a été également comporté l'évaluation du l'effet de la propolis sur la protection de l'estomac d'ulcère provoqué par l'HCl-éthanol. En revanche, il a aussi impliqué d'examinassions macroscopique et des paramètres d'acidité, ainsi que a été suivi par une étude histologique.

Selon Paguigan *et al* (2014), la solution HCl-éthanol a provoqué un ulcère gastrique. Cela a été similaire à celui de ce travail. Où après une heure de l'administration de la solution d'HCl-éthanol au lot ulcéreux (U), son estomac a été très affecté par l'ulcère. Par contre au lot témoin (C) n'a été pas reçu cette solution et son estomac a été intact et sans avoir d'ulcération.

Le lot ulcéreux prétraité par Lansoprazole® (LU) avait un pourcentage de protection élevé et un estomac moins touché par l'ulcère que le lot ulcéreux. Cela a été montre que ce médicament a été protégé l'estomac de l'agent ulcérogène. Ce résultat a été en accord avec les résultats de Barros (2008).

Les lots prétraités par la propolis de différentes doses (PU1 et PU2) avaient des pourcentage de protection d'ulcère gastrique élevé et des aspects de l'estomac similaires à celle du lot témoin (C), ainsi que beaucoup mieux à ceux des lots ulcéreux non prétraité (U) et prétraité par Lansoprazole® (LU). Cela a été prouvé que la propolis a une action de la protection gastrique contre les agents de provocation d'ulcère. Ces portées a été identique à ceux trouvé par Ngenge (2016).

Induction d'ulcère chez les rats de laboratoire par différentes ulcérogène tel que l'éthanol, le HCl-éthanol, le pylorique lésion, le stress, l'aspirine et l'indométacine, ils ont provoqué une augmentation du volume et de l'acidité du suc digestif et la diminution du pH (Djebli *et al* (2020), Belhoucine *et al* (2018), Rao *et al* (2011) et Raju *et al* (2009). Ses résultats ont été similaires à ceux trouvé dans ce travail où après l'administration de HCl-éthanol au lot ulcéreux, le volume et l'acidité du suc gastrique ont été augmenté, par contre la valeur du pH du suc digestif a été diminuée. Cela a été montré que la solution de HCl (0,6 M) et l'éthanol (80%) a affecté le volume, le pH et à l'acidité du suc digestif.

Alors que les lots prétraités par la propolis (PU1 et PU2) avant l'administration de HCl-éthanol ont des volumes et des valeurs de l'acidité beaucoup moins à ceux du lot ulcéreux. Ainsi que la valeur du pH a été plus élevé que le lot ulcéreux. Ces observation ont été présenté que la propolis a diminué la sécrétion du suc gastrique et l'acidité. Les résultats de ce travail a été en accordance avec les portées de Ngenge (2016).

La coupe histologique gastrique du lot ulcéreux après le gavage par le HCl- éthanol a été gravement touchée par l'ulcère où traduit par la présence des érosions et l'atrophie cellulaire et la minceur de l'épaisseur de la muqueuse ainsi que l'œdème étendue dans la sous muqueuse par contre au lot témoin qui a été intact. La solution HCL-éthanol a été gravement affecté les couches histologique de l'estomac. Berezi *et al* (2018), Boudaoud-Ouahmed (2016) et Saad (2016) ont évalué l'activité antiulcéreuse, mais ils ont provoqué l'ulcère par l'administration de l'éthanol absolu aux rats de laboratoire. Ils ont trouvé que les tissus de l'estomac ont été gravement endommagés par les symptômes de l'ulcère (œdème étendus, atrophie,...). Leurs résultats et les résultats de ce travail ont été semblables même si l'agent ulcérogène utilisé différent.

Les lots ulcéreux prétraités par la propolis avaient des aspects histologiques de l'estomac intacts et beaucoup mieux que le lot ulcéreux, ainsi qu'ils ont été similaire à ceux du lot témoin

(C). La propolis a protégé les couches histologiques de l'estomac contre l'agression ulcérogène de HCl-éthanol.

La propolis évaluée dans ce travail avait une activité gastro-protective importante due à la richesse en composés phénoliques qui ont inhibé l'apparition d'ulcère gastrique provoqué par HCl-éthanol. Ce résultat est confirmé par les portées d'Andrade *et al* (2008) qui a constaté que les acide caféique, férulique, p-coumarique et cinnamique de la propolis verte brésilienne ont des effets antiulcéreux à cause de leurs inhibition significative de la formation d'ulcère qui a été induit par différents manière (éthanol, les médicaments antiinflammatoire non-stéroïdien (NSAID), stress, pylorique lésation).

6. Conclusion

La propolis est une substance résineuse recueillie sur certaines parties de végétaux (bourgeons et écorces principalement) par les abeilles. Elle a une haute concentration en flavonoïdes, flavones et polyphénols qui sont reconnus pour leur action bénéfique depuis l'Antiquité.

Cette partie de la thèse a intéressé d'évaluer l'effet antioxydant, antidiabétique antiulcéreux et cicatrisant de la propolis Turquie. Ainsi que de déterminer ses principes actifs par HPLC, sa teneur en polyphénols, en flavonoïdes, en α -amylase et en α -glucosidase.

Cette propolis est très riches en polyphénols (102.30 ± 2.28 mg GAE/ml) et en flavonoïdes (41.61 ± 0.59 mg QUE/ml). La capacité antioxydante totale (FRAP) et le piégeage du radical libre (DPPH) démontrent que la propolis était de 594.11 ± 6.94 $\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{ml}$ (FRAP) et de 0.54 ± 0.05 (mg/ml) (DPPH).

D'après l'analyse des composés phénoliques par l'HPLC, douze standards (acide protocatéchuïque, acide p-OH benzoïque, acide caféique, épicatechine, acide p-coumarique, acide férulique, lutéoline, acide t-cinnamique, hespérétine, chrysine, pinocembrine, ester phénylique de l'acide caféique (CAPE)) ont été observés dans cette propolis en différentes quantités en mg/100 ml d'échantillon. Ses composants majeurs détectés ont été la chrysine ($4953,831$ mg/100 ml) et l'ester phénylique d'acide caféique (CAPE) (2399.399 mg/100 ml).

La propolis a un effet hypoglycémiant où diminuer la glycémie et améliorer les tissus pancréatique, hépatique et rénal chez les rats diabétiques. Cet effet antidiabétique de la propolis a été aussi confirmé par l'activité enzymatique de l' α -amylase ($0,62 \pm 0,00$ $\mu\text{g}/\text{ml}$) et de l' α -glucosidase ($40,40 \pm 0,09$ $\mu\text{g}/\text{ml}$).

La propolis a un effet gastro-protecteur qui traduit par la protection de l'estomac (macroscopiquement et histologiquement) des rats contre HCl-éthanol et par la diminution de la sécrétion du suc digestif et son acidité.

En conclure que la propolis a un pouvoir antioxydant, hypoglycémiant et gastro-protecteur. Ses activités sont dues à sa richesse en composés phénoliques.

Conclusion Générale

L'utilisation des produits de la ruche est connue depuis l'antiquité pour ses vertus médicinales et nutritionnelles, pour cela les recherches scientifiques augmentées pour éprouver ces vertus.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'activité antioxydante, antidiabétique antiulcéreuse et cicatrisation du miel du Sidr d'une zone steppique Algérienne « Djelfa » et de la propolis Turquie. Ainsi que la détermination des principes actifs de ces produits par HPLC et le dosage des polyphénols et des flavonoïdes.

Les caractères physico-chimiques ont montré que ce miel répond aux normes établies par le codex Alimentarius. Le miel du Sidr était de pH (4,89), de la conductivité électrique (0,28 mS/cm), du pouvoir rotatoire (-0,25), de l'humidité (8,2%) et de la matière sèche (92), de la teneur en fructose (37,27%), en glucose (29,23%), en saccharose (6,39 %) et en Maltose (0 %), ainsi que la quantité de proline est très importante (909.17 ± 12.06 mg/kg) dans ce miel.

Cet étude montre que le miel et la propolis sont très riches en polyphénols (47.35 ± 3.35 mg GAE/100 g et 102.30 ± 2.28 mg GAE/ml, respectivement) et en flavonoïdes ($1,20 \pm 0,20$ mg QE/100 g et 41.61 ± 0.59 mg QUE/ml, respectivement).

Les tests évalués pour l'activité antioxydante in vitro sont le test de La capacité antioxydante totale (FRAP) et le piégeage du radical libre (DPPH). Ils démontrent que le miel était de $1,504$ μmol de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / g et de $229,24$ mg / ml, respectivement. Alors que la propolis était de 594.11 ± 6.94 $\mu\text{molFeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ /ml (FRAP) et de 0.54 ± 0.05 (mg/ml) (DPPH).

Le profil phénolique démontre que le miel contient treize standards (Acide protocatéchique ; acide p-OH benzoïque, catéchine ; acide p-coumarique ; acide férulique ; rutine ; Luteolin ; chrysin et Pinocembrine, Ester phénylique de l'acide caféique (CAPE) ; Daidzein ; Resveratrol, Acide t-Cinnamique) qui ont été détectés en différentes quantités en $\mu\text{g/g}$ de miel. Le Resveratrol (28.124 $\mu\text{g/g}$), Chrysin (14.607 $\mu\text{g/g}$) et Acide protocatéchique (10.945 $\mu\text{g/g}$) ont été des composants dominants dans ce miel. Tandis que la propolis Lorsque l'on a examiné ces composés, douze standards (acide protocatéchique, acide p-OH benzoïque, acide caféique, épicatechine, acide p-coumarique, acide férulique, lutéoline, acide t-cinnamique, hespéretine, chrysin, pinocembrine, ester phénylique de l'acide caféique (CAPE)) ont été observés en différentes quantités en mg/100 ml d'échantillon. À la suite de cette analyse, la chrysin ($4953,831$ mg/100 ml) et l'ester phénylique d'acide caféique (CAPE) (2399.399 mg/100 ml) ont été définis comme composés majeurs.

L'évaluation de l'activité antidiabétique prouve que le miel est diminué la glycémie, améliorer le poids, le cholestérol, le créa, les enzymes hépatiques (TGP et TGO) et l'histologie pancréatique chez les rats diabétiques par STZ. La propolis est également réduit le taux de glucose dans le sang et en améliorant les tissus pancréatique, hépatiques et rénales des rats diabétiques. Les valeurs des activités enzymatiques (α -amylase et α -glucosidase) de la propolis analysée étaient de $0,62 \pm 0,00$ $\mu\text{g/ml}$ et $40,40 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$, respectivement. L' α -amylase et l' α -glucosidase et les analyses expérimentales animales suggèrent fortement que ce composé naturel peut avoir un très grand potentiel dans la gestion du diabète.

L'évaluation de l'activité cicatrisante in vivo montre que l'application topique du miel du Sidr Algérien aux plaies chez des rats diabétique et non diabétique a une bonne cicatrisation avec une évolution de la cicatrisation très rapide.

En termes d'évaluation de l'effet gastro-protecteur du miel du Sidr Algérien et de la propolis Turquie sur l'ulcère gastrique induit par une solution ulcérogène (0,1 M HCl et 80% d'éthanol). En concluant que le miel et la propolis ont une activité gastro-protectrice importante, où ils ont protégé l'estomac avec un pourcentage d'inhibition d'ulcère très élevé (85,05% et 99,1%, respectivement) et diminué la sécrétion du suc digestif et son acidité ainsi qu'au niveau histologique, ils ont protégé la muqueuse et l'architecture gastrique contre la solution ulcérogène.

En perspectif, il est préférable de développer cet étude ; antidiabétique du miel et de la propolis par des études cliniques.

Concernant l'effet du traitement (préventif) du miel et de la propolis sur l'ulcère, il est recommandé d'entamer le traitement curatif.

Entreprendre plus de travaux sur les différentes activités biologiques et pharmacologiques du miel et de la propolis.

A savoir l'isolation des principes actifs de ces produits et ouvrir d'autres possibilités d'exploitation en biotechnologie et en médecine, ainsi que de mise en marché sous forme galénique.

Références Bibliographiques

- Abbas Hadi A.H. (2014). Study the effect of Iraqi propolis extract on hematological parameters in alloxan-induced diabetic rabbits. *MRVSA*, 3(2), 1–10. <https://doi.org/10.22428/mrvsa>.
- Abdul Sani N.F., Belani L. K., Pui Sin C., Siti Abdul Rahman N., Das S., Chi T.Z., Makpol S., and Anum Mohd Yusof Y., (2014). Effect of the Combination of Gelam Honey and Ginger on Oxidative Stress and Metabolic Profile in Streptozotocin-Induced Diabetic Sprague-Dawley Rats. *BioMed Research International*. Article ID 160695, pp.9. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/160695>.
- Abuharfeil N. Al-Oran R. Abo-Shehada M. (1999). The effect of bee honey on the proliferative activity of human Band T lymphocyte and the activity of phagocytes. *Food Agric Immunol*, 11: 169-77.
- Adewole S.O. & Caxton-Martins E.A. (2006). Morphological changes and hypoglycemic effects of *Annona muricata* Linn. (Annonaceae) leaf aqueous extract on pancreatic B-cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *African Journal of Biomedical Research*, 9(9), 173–187. <http://www.ajbrui.com><http://www.bioline.br/mdhtt> [p://www.ajol.com](http://www.ajol.com).
- Adeyemi D.O. Komolafe, O.A. Adewole O.S. Obuotor E.M. Abiodun A.A. & Adenowo T.K. (2010). Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata*. *Folia Morphologica*, 69(2), 92–100. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512759>.
- Ahamad, J. Naquvi K.J. Mir S.R. Ali M. & Shuaib M. (2011). Review on role of natural alpha-glucosidase inhibitors for management of diabetes mellitus. *International Journal of Biomedical Research*, 2(6), 374–380.
- Ahmed M. (2013). Caractérisation, Propriétés Physico-chimiques, Qualités Microbiologiques et Valeur Thérapeutique de Quelques Miels de l'ouest Algérien. Thèse de doctorat en biologie. Université Mostaganem.
- Ahmed M., Aissat S., Djebli N., 2015. Preliminary comparative study of anti-inflammatory effect of unheated and heat-treated Sahara honey: *In vivo* approach. *Journal of Coastal Life Medicine* ; 3 (11): 875-878. doi: 10.12980/jclm.3.2015j5-139.
- Ahmed M., Djebli N., Aissat S., Khiati B., Meslem A., Bacha S., 2013. *In vitro* activity of natural honey alone and in combination with curcuma starch against *Rhodotorula mucilaginosa* in correlation with bioactive compounds and diastase activity. *Asian Pac J Trop Biomed*; 3(10): 816-821. Doi: 10.1016/S2221-1691(13)60161-6.

- Ahmed M., Djebli N., Meslem A., Aissat S., 2012a. Antibacterial activity of various honey types of Algeria against Pathogenic Gram-Negative Bacilli: *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. 2(3): 211-214.
- Ahmed M., Djebli N., Aissat S., Meslem A., Benhalima A., 2012b. Antifungal activity of four honeys of different types from Algeria against pathogenic yeast: *Candida albicans* and *Rhodotorula sp.* Asian Pac J Trop Biomed; 2(7): 554-557. Doi: 10.1016/S2221-1691(12)60096-3.
- Ahn M.R. Kumazawa S. Usui Y. Nakamura J. Matsuka M. Zhu F. & Nakayama T. (2007). Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China. Food Chemistry, 101(4), 1383–1392. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2006.03.045>.
- Akyuz E. Şahin H. Islamoglu F. Kolayli S. & Sandra P. (2014). Evaluation of phenolic compounds in *Tilia rubra subsp. caucasica* by HPLC-UV and HPLC-UV-MS/MS. International Journal of Food Properties, 17(2), 331–343. <https://doi.org/10.1080/10942912.2011.631252>.
- Al Waili N, Boni N., (2003). Natural honey lowers plasma prostaglandin concentrations in normal individuals. J Med Food. 6(2):129e33.
- Alaribe C.S. Esposito T. Sansone F. Sunday A. Pagano *et al.* (2019). Nigerian propolis: Chemical composition, antioxidant activity and α -amylase and α -glucosidase inhibition. Natural Product Research, 35(18): 3095-3099. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1682576>.
- Alencar S.M. Oldoni T. Castro M.L. Cabral I. Costa-Neto C.M. Cury J.A. *et al.* (2007). Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: Red propolis. Journal of Ethnopharmacology, 113(2), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.06.005>.
- Al-Hariri M. Eldin T.G. Abu-Hozaiifa B. and Elnour A. (2011). Glycemic control and anti-osteopathic effect of propolis in diabetic rats. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, 4, 377–384. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S24159>.
- Aliyazicioglu R. Sahin H. Erturk O. Ulusoy E. and Kolayli S. (2013). Properties of phenolic composition and biological activity of propolis from Turkey. International Journal of Food Properties, 16(2), 277–287. <https://doi.org/10.1080/10942912.2010.551312>.
- Allipi A.M. (2000). La cité des abeilles de Bruno corbar, Découvertes Gallimard, Paris.

- Al-Mamary M. Al-Meerri A Al-Habori, M. (2002). Antioxidant activities and total phenolics of different types of Yemeni honey. *Nutrition Research*, 22, 1041–1047.
- Almeida-Muradian, L.B., Stramm, K.M., Horita, A., Barth, O.M., Freitas, A.S., & Estevinho, L.M. (2013). Comparative study of the physicochemical and palynological characteristics of honey from *Melipona subnitida* and *Apis mellifera*. *International Journal of Food Science and Technology*, 48, 1698–1706. doi:10.1111/ijfs.12140.
- Alqarni A.S., Owayss A.A., Mahmoud A.A., 2016. Physicochemical characteristics, total phenols and pigments of national and international honeys in Saudi Arabia. *Arabian journal of chemistry*. 9(1): 114-120. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.11.013>.
- Alsomai N. Coley K. Molan P.C. Hancock B.M. (1994). Susceptibility of *Helicobacter pylori* to the antibacterial activity of Manuka honey. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 87(1), 9-12.
- Alvarez L.M., 2010 - Honey Proteins and their Interaction with Polyphenols. Master of Science, Univ. Brock, p: 93.
- Alvarez-Suarez J. M. Giampieri F. González-Paramás A. M. Damiani E. Astolfi P. Martinez-Sanchez G. Bompadre S. Quiles JL. Santos-Buelga C. Battino M. (2012). Phenolics from monofloral honeys protect human erythrocyte membranes against oxidative damage. *Food and Chemical Toxicology*, 50(5): 1508–1516.
- Al-Waili N.S. (2003). Identification of nitric oxide metabolites in various honeys: effects of intravenous honey on plasma and urinary nitric oxide metabolites concentrations. *Journal of Medicinal Food*. 6(4): 359-364.
- Al-Waili, N. (2004). Investigating the antimicrobial activity of natural honey and its effects on the pathogenic bacterial infections of surgical wounds and conjunctiva. *J. Med. Food* 7 (2), 210–222. DOI: 10.1089/1096620041224139.
- American Diabetes Association Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2004. American Diabetes Association, "Diabetes Care. 2004, supplement 1, no. 27.
- Apimondia - standing commission of apitherapy (2001) *Traité d'Apithérapie, La médecine par les nabeilles [cédérom]* v.1.01 PC-Mac Produit par Api-Ar International SA-Brussels. 2001 ISBN : 2-9600270-0-0.
- Asadi-Pooya A.A. Pnjehshahin M.R. Beheshti S (2003). The anti-mycobacterial effect of honey: an *in vitro* study. *Riv. Biol*, Sep-dec; 96(3), 491-495.
- Attia WY. Gabrys MS. El-Shaikh KA. and Othman GA. (2008). The anti-tumor effect of bee honey in *Ehrlich ascite* tumor model of mice is coincided with stimulation of the immune cells *Egypt J. Immunol*. 15(2):169-83.

- Aygul I. Yaylaci Karahalil F. and Supuran C.T. (2016). Investigation of the inhibitory properties of some phenolic standards and bee products against human carbonic anhydrase I and II. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(sup4), 119–124. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1221406>.
- Azeredo LDC, Azeredo M, De Souza SR, Dutra VML (2003) Protein content and physicochemical properties in honey samples of *Apis Mellifera* of different floral origins. *Food Chemistry* 80: 249-254.
- Baltas N. Karaoglu S.A. Tarakci C. and Kolayli S. (2016). Effect of propolis in gastric disorders: Inhibition studies on the growth of *Helicobacter pylori* and production of its urease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(sup2), 46–50. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1186023>.
- Baltas N. Yildiz O. and Kolayli S. (2016). Inhibition properties of propolis extracts to some clinically important enzymes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(sup1), 52–55. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1167049>.
- Bankova V. (2005a). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J. Ethnopharmacol.* 100, 114–117.
- Bankova V. (2005b). Recent trends and important developments in propolis research. *Evid.-Based Complement. Altern Med ECAM.* 2 : 29–32.
- Banskota AH. Tezuka Y. Adnyana IK. Ishii E. Midorikawa K. Matsushige K. Kadota S. (2001). Hepatoprotective and anti-*Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine.* 8(1):16-23.
- Barra M. P. G. Ponce-Díaz M. C. & Venegas-Gallegos C. (2010). Volatile compounds in honey produced in the central valley of Ñuble Province, Chile. *Chilean Journal of Agricultural Research*, 70, 75–84.
- Benguedouar L. Lahouel M. Gangloff SC. Durlach A. Grange F. Bernard P. and Antonicelli F. (2016). Ethanolic Extract of Algerian Propolis and Galangin Decreased Murine Melanoma T. *Anticancer Agents Med Chem.* 16(9): 1172–1183.
- Benzie I.F. and Strain J.J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70–76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>.
- Benzie, I.F.F. and Strain, J.J. (1999). Ferric Reducing/Antioxidant Power Assay: Direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous

measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods in Enzym.* 299, 15–27.

- Bing Cartes. (2021). <https://www.bing.com/maps?osid=6f7fd8cc-670d-4d27-a4b4-a35bbc87d214&cp=35.143717~2.696869&lvl=8&v=2&sV=2&form=S00027>.

- Bogdanov S, Ruoff K. & Persano Oddo L. (2004). Physico-chemical methods for the characterization of unifloral honeys: A review. *Apidologie*, 35: S4–S17.

- Bogdanov S. (2016). Honey Composition. *The Honey Book*, Chapter 5.

- Bogdanov S. Bieri K. Gremaud G. Iff D. Kanzig A. Seiler K. Stockli H. et Zurcher K. (2003). *Produits Apicoles*. 23 A Miel, 1-37.

- Bogdanov S. Bieri K., Kilchenmann V., Gallmann P. (2005). Miels monofloraux suisses. Station de recherche Agroscope Liebefeld-Posieux. *ALP forum* 23. 55p.

- Bogdanov S. Martin P. and Lullmann C. (1997). Harmonised methods of the European honey commission. *Apidologie*, APIDGB5 (extra issue), 1-59.

- Bonnet, C., Alamigeon, F. & Micheels, P. (2010). *Guide complet des soins esthétiques : du coté de ma vie*. Edition Eyrolles, p 14.

- Bonté F. and Desmoulière A. (2013). Le miel : Origine et composition. *Actualités Pharmaceutiques*, 531, 18–21.

- Bonvehí J.S. and Gutiérrez A.L. (2012). The antimicrobial effects of propolis collected in different regions in the Basque Country (Northern Spain). *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 28(4), 1351–1358. <https://doi.org/10.1007/s11274-011-0932-y>.

- Borreli F. Maffia P. Pinto L. Ianaro A. Russo A. Capasso F. Ialenti A. (2002). Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*. 73(1):53-63.

- Boudaoud-Ouahmed H. Yous F. Ouaret N. Schini-Keirth V.B. Djebbli N. Atmani D. (2016). Evaluation of gastroprotective, hepatoprotective and hypotensive activities of *Ulmus campestris* bark extract. *Phytotherapie*. 14(04): 229-240. DOI 10.1007/s10298-015-0982-7.

- Boutabet K. Kebsa W. Alyane M. Lahouel M. (2011). Polyphenolic fraction of algerian propolis protects rat kidney against acute oxidative stress induced by doxorubicin *Indian J. Nephrolo.* 21(2) :101-106.

- Breyer M.D. Böttinger E. Brosius F.C. Coffman T.M. Harris R.C. Heilig C.W. and Sharma K. (2005). Mouse models of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(1), 27–45. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004080648>.

- Brigham, P.A. and McLoughlin, E. (1996) Burn incidence and medical care use in the United States: estimate, trends, and data sources. *J. Burn Care Rehabil.* 17, 95–107.
- Bruant-Rodier, C. (2005). Cicatrisation et traitement des pertes de substances cutanées étendues, les escarres. Service de Chirurgie Plastique. CHU. I.p Faculté de Médecine Strasbourg.
- Bruneau E. (2009) Chapitre IX : Les produits de la ruche in Henri C. et Roch D. *Le Traité Rustica de l'apiculture* Editions Rustica, Paris, 354-387.
- Çakmak İ. and Seven Çakmak S. (2016). Beekeeping and recent colony losses in Turkey. *Uludag Bee Journal*, 16(1), 31–48.
- Calenic B. Miricescu D. Greabu M. Kuznetsov A.V. Troppmair J. Ruzsanyi V. and Amann A. (2015). Oxidative stress and volatile organic compounds: Interplay in pulmonary, cardio-vascular, digestive tract systems and cancer. *Open Chemistry*, 13, 1020–1030. <https://doi.org/10.1515/chem-2015-0105>.
- Can, Z., Yıldız, O., Şahin, H., Turumtay, E., Silici, S., ve Kolaylı, S. (2015). An Investigation of Turkish Honeys, Their physico-chemical Properties, Antioxidant Capacities and Phenolic Profiles, *Food Chemistry*, 180, 133–141.
- Cano, C.B., Felsner, M.L., Matos, J.R., Bruns, R.E., Whatanabe, H.M., & Almeida-Muradian, L.B. (2001). Comparison of methods for determining moisture content of *citrus* and *eucalyptus* Brazilian honeys by refractometry. *Journal of Food Composition and Analysis*, 14, 101–109. DOI: 10.1006/jfca.2000.0951.
- Cardinault N. Cayeux M.O. Percie du Sert P. (2012). La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*. pp. n. 10, p.298-304.
- Castro-Vázquez L. Díaz-Maroto M. C. & Pérez-Coello M. S. (2007). Aroma composition and new chemical markers of Spanish citrus honeys. *Food Chemistry*, 103, 601–606.
- Cavalcante D. de Oliveira P. Góis S. Soares A. Cardoso J. Padilha F. de Albuquerque R. (2011). Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats. *Braz. J. Otorhinolaryngol* 77(3):278-284.
- Cechinel-Filho V. Yunes R.A. (1998). Estrategies for obtaining pharmacologically active compounds from medicinal plants. Concepts about structural modification for improve the activity. *Química Nova*. pp. n. 21, p. 99–105.
- Chakir A. Romane A. Barbagianni N. Bartoli D. Ferrazzi P. (2011). Major and trace elements in different types of Moroccan honeys. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences* 5 (4), 223-231.

- Chakir A. Romane A. Marcazzan G.L. Ferrazzi P. (2011). Physicochemical properties of some honeys produced from different plants in Morocco. *Arabian Journal of Chemistry* (2016). 9, S946–S954. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.10.013>.
- Chaput, B., Courtade-Said, M., de Bonnacaze, G., Eburdery, H., Crouzet, C., Chavoïn, J-P. (2012). Anomalies de la cicatrisation. Edition Elsevier Masson SAS. P. 45-011.
- Chawla R, Thakur P, Chowdhry A, Jaiswal S, Sharma A, Goel R, Sharma J, Priyadarshi SS, Kumar V, Sharma RK., (2013). Evidence based herbal drug standardization approach in coping with challenges of holistic management of diabetes: a dreadful lifestyle disorder of 21st century. *J Diabetes Metab Disord*. 4(12): 12-35.
- Chen, L., Mehta, A., Berenbaum, M., Zangerl, A.R., & Engeseth, N.J. (2000). Honeys from different floral sources as inhibitors of enzymatic browning in fruit and vegetable homogenates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 4997– 5000. DOI: 10.1021/jf000373j
- Choi YM. Noh DO. Cho SY. *et al.* (2006). Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT*. 39(7):756-761.
- Christophe, P. et Christophe S. (2011). *Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain*. Edition Springer, p 84.
- Clément H. *et al.* (2009) *Le Traité Rustica de l'apiculture* Editions Rustica, Paris 528p.
- CODEX STAN 12-1981. Revised codex standard for honey Rev.1, 1987. Rev.2 (2001). Pp 1-7.
- Colta T. (2012). Quality of bee products. In: *Beekeepers Association of Romania, Institute for Beekeeping Research and Development* (eds): “Beekeeping –student handbook”, 248-56, LVS Crepuscul, Ploiesti, Romania.
- Cooper R.A, Halas E, Molan P.C. (2002). The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. *J Burn Care Rehabil*. 23: 366–370.
- Council directive 2001/110/EC of 20 December 2001 relating to honey. *Official Journal of the European Communities*. 2002. L 10/47-52.
- Couvelard A. (2007). *Pathologies Métaboliques*. Paris, France : Collège Français des Pathologistes–Anatomie Pathologique. Livre de pathologie illustrée, Campus Illustré, Elsevier.
- Crane E. (1990). *Bees and Beekeeping*. Science, Practice and World Resources. Heinemann; Oxford, UK. 614.
- Curifuta M. Vidal J. Sánchez-Venegas J. Contreras A. Salazar L.A. and Alvear M. (2012). The *in vitro* antifungal evaluation of a commercial extract of Chilean propolis against six fungi

of agricultural importance. *Ciencia e Investigacion Agraria*, 39(2), 347–359.
<https://doi.org/10.4067/S0718-16202012000200011>.

- Dailly H. (2008). Cristallisation du miel, le savoir et le faire. *Abeilles & Cie* n°124, p 24-28. Editeur responsable Etienne Bruneau, Louvain-la-Neuve.

- Debjit. B., Chiranjib C., Tripathi K. K., Pankaj, and Sampath Kumar K. P. (2010). Recent trends of treatment and medication peptic ulcerative disorder. *International Journal of PharmTech Research*. 2(1). 970-980.

- Debuysse E. (1984). La propolis. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Nante, faculté de pharmacie.

- Delverdier, M. (2002). Aspects morphologiques et chronologiques de la réaction inflammatoire. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

- Djebli N. Mustafa MR. Keskin M. Kolayli S. (2021). Anti-ulcerogenic and cytoprotective effects of Saharian (Sidr) honey from Algeria. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 24(10): 1664-1670.

- Dolci P. Ozino OI. (2003). Study of the *in vitro* sensitivity to honey bee propolis of *Staphylococcus aureus* strains characterized by different sensitivity to antibiotics. *Annal of Microbiology*. 53(2):233-243.

- Domerego R. (2009). Chapitre X : Santé, bien-être, apithérapie in Clément H. *et al.* *Le Traité Rustica de l'apiculture* Editions Rustica, Paris, 390-417.

- Domerego R. Imbert G. Blanchard C. (2009). *Les remèdes de la ruche* Editions Alpens, Monaco, 95p.

- Donadieu Y. (1978). *Les Produits De La Ruche. Thérapeutiques naturelles*. Edit, Maloine S. A, Paris.

- Donadieu Y. (1981). *Les produits de la ruche*. Edition Saint-Paul-de-Vence : Source de vie ? France.

- Donadieu Y. (2008). *La Propolis* Editions Dangles, Paris, 90p.

- Dota KFD. Consolaro MEL. Svidzinski TIE. and Bruschi ML. (2011). Antifungal Activity of Brazilian Propolis Microparticles against Yeasts Isolated from Vulvovaginal Candidiasis. *Evid-Based Complement. Evid Based Complement Alternat Med*. 2011: 201953.

- Dulcetti Jr. O. Andreucci V.C. Cunha I.B.D.S. Araujo C.E.P.C. De Oliveira F. Marcucci M.C. (2004). Investigation of the anti-inflammatory and analgesic activities of a sample of Brazilian propolis. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 23(3). 285-291.

- El Menyiy N. Al-Wali N. El Ghouizi A. El-Guendouz S. Salom K. and Lyoussi B. (2019). Potential therapeutic effect of Moroccan propolis in hyperglycemia, dyslipidemia, and hepatorenal dysfunction in diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(11), 1331–1339. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.33549.8004>.
- El Rabey H.A. Al-Seeni M.N. and Bakhashwain A.S. (2017). The antidiabetic activity of *Nigella sativa* and propolis on streptozotocin-induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. *EvidenceBased Complementary and Alternative Medicine*. Vol: 2017(special issue). 1-14. <https://doi.org/10.1155/2017/5439645>.
- El-Guendouz S. Aazza S. Lyoussi B. Antunes M.D. Faleiro M.L. and Miguel M.G. (2016). Anti-acetylcholinesterase, antidiabetic, anti-inflammatory, antityrosinase and antixanthine oxidase activities of Moroccan propolis. *International Journal of Food Science & Technology*, 51(8), 1762–1773. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13133>.
- El-Hady FA., Hegazi A. G. (2001). Chemical composition of honey and antimicrobial activity of sidr honey. *Egyptian journal of veterinary Science*. 36: 43-55. In Gharbi M. (2011). *Les produits de la ruche : Origines - Fonctions naturelles - Composition Propriétés thérapeutiques Apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire*. Thèse doctorat. Campus vétérinaire de Lyon.
- El-Haskoury, R., Kriaa, W., Lyoussi, B., Makni, M. (2018). *Ceratonia siliqua* honeys from Morocco: Physicochemical properties, mineral contents, and antioxidant activities. *Journal of food and drug analysis* 26: 67-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2016.11.016>
- El-Sayed E.S.M. Abo-Salem O.M. Aly H.A. and Mansour A.M. (2009). Potential antidiabetic and hypolipidemic effects of propolis extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(2), 168–174. Retrieved from <https://www.scribd.com/document/186520018>.
- Emmanuelle H. Julie C. et Laurent G. (1996). *Les Constituants Chimiques du Miel*. Ecole Nationale Supérieure des Industries Agricoles *et al* imentaire. APISERVICES, Galerie Virtuelle apicole.
- Emsen IM. (2007). A different and safe method of split thickness skin graft fixation: Medical honey application. *Burns*, 33: 782-7.
- Encyclopédie universelle (2015). *Les abeilles et les hommes* [En ligne]. <http://www.encyclopedie-universelle.net/abeille1/abeille-histoire-hommescivilisations.html>.
- Erejuwa O. O. Sulaiman S. A., Abdul Wahab M. S., Sirajudeen K. N. S., Md Salleh Md S. and Gurtu S., (2010). Antioxidant Protective Effect of Glibenclamide and Metformin in

- Combination with Honey in Pancreas of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 11 (5): 2056-2066. Doi: 10.3390/ijms11052056. www.mdpi.com/journal/ijms.
- Erejuwa O.O., Sulaiman S. A., Ab Wahab M.S., Sirajudeen K.N.S., Md Salleh Md S., Gurtu S., (2011a). Glibenclamide or Metformin Combined with Honey Improves Glycemic Control in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int. J. Biol. Sci.* 7(2): 244-252. DOI: 10.7150/ijbs.7.244. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>.
- Erejuwa O.O., Sulaiman S.A., Ab Wahab M.S., Salam S.K.N. Md Salleh Md S. and Gurtu S., (2011b). Comparison of Antioxidant Effects of Honey, Glibenclamide, Metformin, and Their Combinations in the Kidneys of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 12(1): 829-843. Doi: 10.3390/ijms12010829. www.mdpi.com/journal/ijms.
- Erejuwa O.O., Sulaiman S.A., Ab Wahab M.S., Sirajudeen K.N. S., Md Salleh Md S. and Gurtu S., (2011c). Differential Responses to Blood Pressure and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Wistar-Kyoto Rats and Spontaneously Hypertensive Rats: Effects of Antioxidant (Honey) Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 12(3), 1888-1907. Doi : 10.3390/ijms12031888. Doi : 10.3390/ijms12031888. www.mdpi.com/journal/ijms.
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS., (2011d). Oligosaccharides might contribute to the antidiabetic effect of honey: a review of the literature. *Molecules.* 1(1) : 248-266. Doi : 10.3390/molecules17010248.
- Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS., (2012a). Fructose might contribute to the hypoglycemic effect of honey. *Molecules.* 17(2) :1900-1915. DOI : 10.3390/molecules17021900
- Erejuwa, O. O., Sulaiman, S.A., Wahab, M. S., (2012b). Honey—a novel antidiabetic agent. *Int. J. Biol. Sci.* 8(6), 913-934. Doi : 10.7150/ijbs.3697. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>.
- Escriche, I., Kadar, M., Juan-Borrás, M., & Domenech, E. (2014). Suitability of antioxidant capacity, flavonoids and phenolic acids for floral authentication of honey. Impact of industrial thermal treatment. *Food Chemistry*, 142, 135-143.
- Escuredo O. Dobre I. Fernández-González M. & Seijo M.C. (2014). Contribution of botanical origin and sugar composition of honeys on the crystallization phenomenon. *Food Chemistry*, 149, 84-90.
- Escuredo O. Míguez M. Fernández-González M. & Seijo M. C. (2013). Nutritional value and antioxidant activity of honeys produced in a European Atlantic area. *Food Chemistry*, 138, 851–856.

- Eun-Hee Park. Sun-Hee Kin et Soo-Sun Park. (1996). Anti-inflammatory activity of propolis. *Arch Pharm. Res.* 19(5): 337-341.
- Ferreira, I.C.F.R., Aires, E., Barreira, J.C.M., & Estevinho, L.M. (2009). Antioxidant activity of Portuguese honey samples: Different contributions of the entire honey and phenolic extract. *Food Chemistry*, 114, 1438–1443. doi:10.1016/j.foodchem.2008.11.028
- Fournier R. (2009). ABC de l'apithérapie. Editions Grancher. p.140.
- Fukumoto L.R. and Mazza G. (2000). Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(8), 3597–3604. <https://doi.org/10.1021/jf000220w>.
- Furman B.L. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols in Pharmacology*, 70(1), 1–5. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>.
- Gabrys J. Konecki J. Krol W. Scheller S. Shani J. (1986). Free amino acids in bee hive product (propolis) as identified and quantified gas-liquid chromatography. *Pharmacol. Res. Commun.* 18(6) :513-518.
- Gámbaro A. Ares G. Giménez A. and Pahor (2007). Preference mapping of color of Uruguayan honeys. *Journal of Sensory Studies*, 22, 507–519.
- Ghedira K. Goetz P. et Le Jeune R. (2009). Propolis. *Phytothérapie* 7 : 100-105.
- Gheldof, N. and Engeseth, N.J. (2002). Antioxidant capacity of honeys from various floral sources based on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of *in vitro* lipoprotein oxidation in human serum samples. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 3050–3055. DOI:10.1021/jf0114637
- Ghisalberti E.L. Jefferies P.R. Lanteri R. (1977). Potential Drugs from Propolis. Edition, Mass Spectrometry in Drug Metabolism. Springer, Boston, MA. 111-130. DIO: 10.1007/978-1-4613-4151-2_9.
- Gleiter R.A. Horn H. and Isengard H.D. (2006). Influence of type and state of crystallization on the water activity of honey. *Food chemistry*, 96: 441-445.
- Gomes, S., Dias, L.G., Moreira, L.L., Rodrigues, P., & Estevinho, L. (2010). Physicochemical, microbiological and antimicrobial properties of commercial honeys from Portugal. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 544–548. DOI:10.1016/j.fct.2009.11.029.
- Groupement des producteurs de gelée royale. Logo du groupement. [En ligne] 2006. <http://www.geleeroyale-gpgr.fr/>
- Guide des bonnes pratiques apicoles, 2014. C : Composition et contaminants du miel.

- Gül A. and Pehlivan T. (2018). Antioxidant activities of some monofloral honey types produced across Turkey. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(6), 1056–1065. <https://doi.org/10.1016/J.SJBS.2018.02.011>.
- Gul Baykalir B. Tatli Seven P. Gur S. and Seven, I. (2016). The effects of propolis on sperm quality, reproductive organs and testicular antioxidant status of male rats treated with cyclosporine-A. *Animal Reproduction*, 13(2), 105–111. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR736>.
- Guler A. Bakan A. Nisbet C. & Yavuz O. (2007). Determination of important biochemical properties of honey to discriminate pure and adulterated honey with sucrose (*Saccharum officinarum* L.) Syrup. *Food chemistry*, 105:1119-1125.
- Habib H.M., Al Meqbali F.T., Kamal H., Souka U.D., Ibrahim W.H., (2014). Physicochemical and biochemical properties of honeys from arid regions. *Food Chemistry* 153. 2014. 35–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.12.048>.
- Hadj Salem, J. (2009). Extraction, Identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoïdes de *Nitraria retusa* et synthèse de dérivés acyles de ces molécules par voie enzymatique. Thèse de Doctorat. Université de Lorraine.
- Haroun, M.I., Poyrazoglu, E.S., Konar, N. and Artik, N. (2012). Phenolic acids and flavonoids profiles of some Turkish honeydew and floral honeys. *Journal of food Technollogy* 10 (2): 39-45. DOI: 10.3923/jftech.2012.39.45.
- Hellner M. Winter D. Von Georgi R. and Münstedt K. (2008). Apitherapy: Usage and experience in German beekeepers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(4), 475–479. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem052>.
- Hernández Zarate M.S. Abraham Juárez M.D.R. Cerón garcía A. Ozuna lópez C. Gutiérrez Chávez A.J. Segoviano garfias J.D.J.N. and Avila ramos F. (2018). Flavonoids, phenolic content, and antioxidant activity of propolis from various areas of Guanajuato. Mexico. *Food Science and Technology*, 38(2), 210–215. <https://doi.org/10.1590/fst.29916>.
- Hess, C.T. and Kirsner, R.S. (2003). Uncover the latest techniques in wound bed preparation. *Nursing Management*. 34(12) : 54-56.
- Hoyet, C. (2005). Le miel : de la source à la thérapeutique. Thèse de doctorat. UHP-Université Henri Poincaré.

- Huang S. Zhang C.P. Wang K. Li G. Q. and Hu F.L. (2014). Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*, 19(12), 19610–19632. <https://doi.org/10.3390/molecules191219610>.
- Huchet E. Coustel J. Guinot L. (1996) (pages consultée le 11/11/11). Les constituants chimiques du miel, [en ligne] Adresse URL : http://www.apiservices.com/articles/fr/chimie_miel.ht.
- Hwisa, N.T., Katakam, P., Chandu, B.R., Abadi, E.G. and Shefha, E.M. (2013). Comparative *in vivo* evaluation of three types of honey on topical wound healing activity in rabbits. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 3 (08), pp. 139-143. DOI: 10.7324/JAPS.2013.3824.
- IFFA, 1988. CREDO, Données biologiques, rat Wistar.
- Iglesias M. T. Martian-Alvarez P. J. Polo M. C. Lorenzo C. Gonzalez M. & Pueyo E. N. (2006). Changes in the free amino acid contents of honeys during storage at ambient temperature. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 54, 9099–9104.
- IHC, 2009. Responsible for the methods: Stefan Bogdanov. Harmonised methods of the international honey commission. Introduction and general comments on the methods. International Honey Commission, Pp 1-63. <http://www.bee-hexagon.net/en/network.htm>.
- Imam K., 2012. Clinical features, diagnostic criteria and pathogenesis of diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 771:340–355.
- Jacob, L. (2007). *L'insuffisance rénale aiguë*. Edition Springer, p 88.
- Jean-Prost P. et Le Conte (2005) *Apiculture. Connaître l'abeille, conduire le rucher* 7^{ème} édition, Tec & Doc Lavoisier, 698p.
- Kačániová M. Vukovic N. Bobková A. Fikselová M. Rovná K. Haščík, P. Čuboň J. Hleba L. Bobko M. (2011). Antimicrobial and antiradical activity of Slovakian honeydew honey samples. *The Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 1(3): 354-36.
- Kakino M. Izuta H. Tsuruma K. Araki Y. Shimazawa M. Ichihara K. Hara H. (2012). Laxative effects and mechanism of action of Brazilian green propolis. *BMC Compliment altern med*. 12(1): 1-8.
- Kang W. Song Y. and Gu X. (2012). α -glucosidase inhibitory in vitro and antidiabetic activity *in vivo* of *Osmanthus fragrans*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(14), 2850–2856. <https://doi.org/10.5897/JMPR011.1402>.
- Kapoulas V.M. Mastronicolis S.K. Galanos D.S. (1977). Identification of the lipid components of honey. 163(2) : 96-9. DOI : 10.1007/BF01126025.

- Karabagias I. K. Badeka A. Kontakos S. Karabournioti S. & Kontominas M. G. (2014). Characterisation and classification of Greek pine honeys according to their geographical origin based on volatiles, physicochemical parameters and chemometrics. *Food Chemistry*, 146, 548-557.
- Kayaoglu G. Ömürlü H. Akca G. Gürel M. Gençay Ö. Sorkun K. Salih B. (2011). Antibacterial activity of propolis versus conventional endodontic disinfectants against *Enterococcus faecalis* in infected dentinal tubules. *Journal of endodontic*. 37(3):376–81.
- Keskin M. Keskin Ş. and Kolaylı S. (2019). Preparation of alcohol free propolis-alginate microcapsules, characterization and release property. *LWT—Food Science and Technology*, 108, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.03.036>.
- Khacha-ananda S. Tragoolpua K. Chantawannakul P. and Tragoolpua Y. (2013). Antioxidant and anti-cancer cell proliferation activity of propolis extracts from two extraction methods. *Asian Pac J Cancer Prev.*; 14: 6991–6995.
- Khayyal MT. el-Ghazaly MA. el-Khatib AS. (1993). Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exp Clin Res*. 19(5): 197-203.
- Köhler Ballan B. Hernandez A. Gonzalez Rodriguez E. Meyer P., 2012. Diabète insipide central : diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 8 : 2158-64.
- Koo H. Rosalen PL. Cury JA. Park YK. Bowen WH. (2002). Effects of compounds found in propolis on *Streptococcus mutans* growth and on glucosyltransferase activity. *Antimicrob Agents Chemother*. 46(5):1302-9.
- Kubina R. Kabała-Dzik A. Dziedzic A. Bielec B. Wojtyczka RD. Bułdak RJ. Wszyńska M. Stawiarska-Pięta B. and Szaflarska-Stojko E. (2015). The ethanol extract of polish propolis exhibits anti-proliferative and/or pro-apoptotic effect on HCT 116-colon cancer and Me45 malignant melanoma cells *in vitro* conditions. *Adv Clin Exp Med*. 24: 203–212.
- Kujumgiev A. Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S. (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol*. 64(3):235-40.
- Kurek-Górecka A. Rzepecka-Stojko A. Górecki M. Stojko J. Sosada M. and Swierczek-Zieba G. (2014). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19(1), 78–101. <https://doi.org/10.3390/molecules19010078>.
- Kwakman P. Zaat S. (2012). Antibacterial components of honey. In *IUBMB Life*. 64(1): 48-55.

- Lechaux, D. (2013). Honey and wound healing, Types of wound, care protocols and pharmaceutical requirements for the medicinal use of honey. Yves Le Foll Hôpital, St-Brieuc. P: 1-15.
- Lequet L. (2010). Du Nectar au Miel de Qualité : Contrôle Analytique du Miel et Conseils Pratiques à l'Intention de l'Apiculteur Amateur. Thèse de Doctorat Vétérinaire. Université Claude Bernard, Lyon.
- Rolin M.P. (1984). Intérêt thérapeutique et diététique des produits de la ruche in Potier F. (2014). La propolis, propriétés et intérêt thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. Thèse doctorat en Pharmacie. Université Lorrain.
- Malkoc, M., Yaman, S.O., Imamoglu, Y., Ince, I., Kural, B.V., Mungan, S., Livaoglu, M., Yıldız, O., Kolaylı, S. and Orem, A. (2019). Anti-inflammatory, antioxidant and wound-healing effects of mad honey in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Apicultural Research. DOI: 10.1080/00218839.2019.1689036.
- Marchenay P., Bérard L. (2007) L'homme, l'abeille et le miel Edition De Borée 223p.
- Marcucci M. (1995). Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. Apidologie, 26, 83 - 99.
- Marke. V., 2010. Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie théorie et pratique. 470844-(1)-(1,5)- CSB-90-SPI, Elsevier Masson S.A.S.
- Mato I. Canales J.F.H. Simal-Lozano J. Sancho M.T. (2006). Analytical Methods for the Determination of Organic Acids in Honey. Critical Reviews in Analytical Chemistry. 36(1): 3-11. DOI: 10.1080/10408340500451957.
- Mato I. Huidobro J.F. Simal-Lozano, J. and Sancho M.T. (2003). Significance of nonaromatic organic acids in honey. Journal of Food Protection, 66(12): 2371-6.
- Médart, J. (2009). Manuel pratique de nutrition : L'alimentation préventive et curative. Editions De Boeck Supérieur, p 49.
- Medisite. Diabète rénal : la définition. <https://www.medisite.fr/diabete-diabete-renal-la-definition.1527227.60.html>. (Consulté Le 28/02/2017).
- Miller G.L. (1959). Use of dinitrosalicylic acid reagent for determination of reducing sugar. Analytical Chemistry, 31(3), 426-428. <https://doi.org/10.1021/ac60147a030>.
- Mirzoeva OK. Calder PC. (1996). The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 55(6):441-449.

- Molan C.P. (2011). La preuve et la raison d'être de l'utilisation du miel comme pansement. *Wound Practice and Research*, 19(4), 204-220.
- Molan PC. Allen KL. (1996). the effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey *J. Pharm. Pharmacol.* 48 (11) :1206-1209.
- Molyneux P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 26, 211–219.
- Monti M. Berti E. Carminati G. Cusini M. (1983). Occupational and cosmetic dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis*. 9(2) : 163. Doi : 10.1111/j.1600-0536.1983.tb04341.x.
- Monzote L. Cuesta-Rubio O. Fernandez M.C. Hernandez I.M. Fraga J. Pérez K. Kerstens M. Maes L. Cos P. (2012). *In vitro* antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 107(8): 978-984.
- Moulin, V., Carville, J-P. (1993). Cutaneous healing in healthy or diabetic rats. Study of the evolution of different growth factors in wounds during the healing process. Université de Paris; 93 P.A12.
- Mustoe T. (2004) Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. *Am J Surg*. 187(5): S65- S70.
- Nahas R, and Moher M., 2009. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Can Fam Physician*. 55: 591–596.
- Naik D.G. Mujumdar A.M. Vaidya H.S. (2013). Anti-inflammatory activity of propolis from Maharashtra, India. *Journal of Apicultural Research*. 52 (2): 35-43.
- Nash, J. Lambert L. Deakin M. (1994). Histamine H2-receptor antagonists in peptic ulcer disease. *Drugs*. 47(6): 862-871.
- Nazeri, S., Ardakani, E.M., Babavalian, H., Ali Mohammad Latifi, A.M. (2015). Evaluation of Effectiveness of Honey-Based Alginate Hydrogel on Wound Healing in Rat Model. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 2 (3): 293-297.
- Nelsen J. Ulbricht C. Cohan R.P. Basch E. Hashmi S. Bent S. Rogers A. Weissner W. (2007). Propolis- Natural Standard Monograph. [En ligne]. www.naturalstandard.com.
- Nna V.U. Abu Bakar A.B. Md Lazin M.R.M.L. and Mohamed M. (2018). Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*, 120, 305–320. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.028>

- Obaseiki-Ebor E.E. Afonya T.C. (1984). *In-vitro* evaluation of the anticandidiasis activity of honey distillate (HY-1) compared with that of some antimycotic agents. *J Pharm Pharmacol.* 36: 283-284.
- OECD. (2008). Test no. 425: Acute oral toxicity-up-and-down procedure. In *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4*(pp. 4–5). Paris: OECD Publishing. retrieved from https://ntp.niehs.nih.gov/iccva_m/suppd_ocs/feddo_cs/oecd/oecdt_g425.pdf
- Oladayo M.I. (2016). Nigerian propolis improves blood glucose, glycated hemoglobin A1c, very low-density lipoprotein, and highdensity lipoprotein levels in rat models of diabetes. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(3), 233–238. <https://doi.org/10.5455/jice.20160502065029>.
- Oliveira ACP. Shinobu CS. Longhini R. Franco SL. and Svidzinski T.IE. (2006). Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 101: 493–497.
- Organisation Mondiale de la Santé (WHO), (2020). Thème de santé : Diabète. Site : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. (Consulté le: 8 juin 2020).
- Orsi R. *et al.* (2005). Propolis : anti-*staphylococcus aureus* activity and synergim with antimicrobial drugs. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 100 (5): 563-566.
- Oršolić N. Knezević A. Sver L. Terzić S. Hackenberger BK. Basić I. (2003). Influence of honeybee products on transplantable murine tumours *Vet. Comp. Oncol.* 14(4):216-226.
- Oršolić N. Sirovina D. Končić M.Z. Lacković G. and Gregorović G. (2012). Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(1), 117. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-117>.
- Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. (2016). Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and metaanalysis. *J Tissue Viability.* 25(2):98-118.
- Oryan A. Zaker SR. (1998). Effects of topical application of honey on cutaneous wound healing in rabbits *J. Vet. Med.* 45(3):181-188.
- Osato M. Reddy S.G. Graham D.Y. (1999). Osmotic effect of honey on growth and viability of *Helicobacter pylori*. *Digestive diseases and sciences.* 44(3): 462-264.
- Ozcan M. (2004). Inhibition of *Aspergillus parasiticus* NRRL 2999 by pollen and propolis extracts. *J Med Food.* 7(1):114-6.
- Öztürk N. Tunçel M. Tunçel NB. (2007). Determination of phenolic acids by a modified HPLC: its application to various plant materials. *Journal of liquid chromatography & related technologies.* Vol: 30(4), p. 587-596.

- Paintz M. Metzner J. (1979). On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents. *Pharmazie*. 34(12) : 839-41.
- Papazian, L. and Roch, A. (2008). *Le syndrome de détresse respiratoire aiguë*, Edition Springer, p 153.
- Pasupuleti V.R. Sammugam L. Ramesh N. and Gan S.H. (2017). Honey, propolis and royal jelly: A comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>.
- Pavageau W., Médecin généraliste, sexologue. Diabète Bronzé. Docteurclic, un service santé assistance. <https://www.docteurclic.com/maladie/diabete-bronze.aspx#D%C3%A9finition>. (consulté le 06/07/2015).
- Pavilonis A. Baranauskas A. Puidokaite L. Mazeliene Z. Savickas A. Radziūnas R. (2008). Antimicrobial activity of soft and purified propolis extracts. *Medicina (Kaunas)*. 44(12):977-83.
- Peters A.L. Davidson M.B. Schriger D.L. (1996). A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus. *J Am Med Ass.* 276(15): 1246-1252.
- Pichichero, E., Canuti, L., & Canini, A. (2009). Characterisation of the phenolic and flavonoid fractions and antioxidant power of Italian honeys of different botanical origin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 89, 609–616. DOI:10.1002/jsfa.3484.
- Pincemail, J. & Defraigne, J.-O. (2003). Le CoEnzyme Q10 ou ubiquinone : un antioxydant particulier. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* 18 (2), 55-60.
- Pobiega K. Kraśniewska K. and Gniewosz M. (2019). Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality-A review. *Trends in Food Science and Technology*, 83, 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.11.007>.
- Poirier, J. (2004). *L'indispensable pour vivre en santé*, Edition Merlin, p 72.
- Polus P. (2008). Anomalies de cristallisation : séparation de phase et arborescence. *L'abeille de France*, 944, 83-84.
- Pontes M. Marques J. C. Câmara J. S. (2007). Screening of volatile composition from Portuguese multifloral honeys using headspace solid-phase microextraction-gas chromatography–quadrupole mass spectrometry. *Talanta*, 74, 91-103.
- Popova M. Trusheva B. and Bankova V. (2017). Content of biologically active compounds in Bulgarian propolis: A basis for its standardization. *Bulgarian Chemical Communications*, 49, 115-120.

- Pujirahayu N. Bhattacharjya D.K. Suzuki T. and Katayama T. (2019). α -Glucosidase inhibitory activity of cycloartane-type yriterpenes isolated from Indonesian stingless bee propolis and their structure–activity Relationship. *Pharmaceuticals*, 12(3), 102. <https://doi.org/10.3390/ph12030102>.
- Ranfaing, J. (2017). Etude des activités anti-adhérentielles et antibactériennes de la canneberge (*Vaccinium macrocarpon*) et de la propolis. Thèse de doctorat en biologie santé. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier.
- Revue Actualités pharmaceutiques (2010). Savoir conseiller les laxatifs à l'officine. cahier n°492.
- Revue Actualités pharmaceutiques (2013). Le miel, quel intérêt en cicatrisation. cahier n°131.
- Ribeiro ARS, Diniz PBF, Estevama C, Pinheiro MS, Albuquerque-júnior RLC, Thomazzi SM. (2013). Gastroprotective activity of the ethanol extract from the inner bark of *Caesalpinia pyramidalis* in rats. *J Ethnopharmacol* 147 (2):383–388.
- Rivera-Yañez N. Rodriguez-Canales M. Nieto-Yañez O. JimenezEstrada M. Ibarra-Barajas M. Canales-Martinez M.M. and Rodriguez-Monroy M.A. (2018). Hypoglycaemic and antioxidant effects of propolis of Chihuahua in a model of experimental diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/4360356>.
- Rizelio V.M. Gonzaga L.V. Borges G.d.S.C. Micke G.A. Fett R. Costa A.C.O. (2012). Development of a fast MECK method for determination of 5-HMF in honey samples. *Food Chemistry* 133. 1640–1645.
- Romano B., Ticinese U. C. (2009). Le chemin du miel, Développement de l'agriculture et de l'espace rural. Agridea Lausanne.
- Root A. I. and Root E. R. (2005). *The ABC and XYZ of Bee Culture*. Kessinger Publishing; whitefish, MT. 740 pp.
- Rossi A. Ligresti A. Longo R, Russo A. Borrelli F. Sautebin L. (2002). The inhibitory effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester on cyclooxygenase activity in J774 macrophages. *Phytomedicine*. 9(6):530-535.
- Ruegg M. and Blanc B., 1981 - The water activity of honey and related solutions, *Lebensmitt. Wiss. Technol.* 14, 1-6.
- Saeedi P. Petersohn I. Salpea P. Malanda B. Karuranga S. Unwin N. Colgiuri S. Guariguata L. Motala AA. Ogurtsova K. Shaw JE. Bright D. Williams R. On behalf of the IDF Diabetes atlas committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes

- Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
- Sahin H. (2016). Honey as an apitherapeutic product: Its inhibitory effect on urease and xanthine oxidase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(3), 490–494. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1039532>.
- Sanz M.L. Polemis N. Morales V. Corzo N. Drakoularakou A. Gibson G.R Rastall R.A. (2005). *In vitro* investigation into the potential prebiotic activity of honey oligosaccharides. *J Agric Food Chem*. 53(8): 2914-2921. Doi: 10.1021/jf0500684.
- Saral Ö. Kiliçarslan M. Şahin H. Yildiz O. and Dinçer B. (2019). Evaluation of antioxidant activity of bee products of different bee races in Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 43, 441–447. <https://doi.org/10.3906/vet-1901-3>.
- Sawaya A.C.H.F. Barbosa da Silva Cunha I. and Marcucci M.C. (2011). Analytical methods applied to diverse types of Brazilian propolis. *Chemistry Central Journal*. 5(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-5-27>.
- Scazzocchio F. D'aurai FD. Allessandrini D. Pantanella F. (2006). Multifactorial aspects of anti-microbial activity of propolis. *Microbiol Res*. 161(4): 327-33.
- Segueni N. Magid AA. Decarme M. Rhouati S. Lahouel M. Antonicelli F. Lavaud C. and Hornebeck W. (2011). Inhibition of stromelysin-1 by caffeic acid derivatives from a propolis sample from Algeria. *Planta Med*. 77: 999–1004.
- Sforcin, J.M. 2016. Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phyther. Res*. PTR 30, 894–905.
- Sghaier M. B. Skandrani I. Nasr N. Franca M. D. Chekir-Ghedira L. and Ghedira K. (2011). Flavonoids and sesquiterpenes from *Teucrium ramosissimum* promote antiproliferation of human cancer cells and enhance antioxidant activity: A structure–activity relationship study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 32, 336–348.
- Shin H.S. and Ustunol Z. (2005). Carbohydrate composition of honey from different floral sources and their influence on growth of selected intestinal bacteria: An *in vitro* comparison. *Food Research International*. 38: 721-728.
- Silva da P.M. Gauche C. Gonzaga L.V. Oliveira Costa A.C. and Fett R. (2016). Honey: Chemical composition, stability and Authenticity. *Food Chemistry* 196. 309-323. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.09.051.

- Silva L.R., Videira R., Monteiro A.P., Valentão P., Andrade P.B., (2009). Honey from Luso region (Portugal): Physicochemical characteristics and mineral contents. *Microchemical Journal* 93. 2009. 73–77. doi:10.1016/j.microc.2009.05.005. www.elsevier.com/locate/microc.
- Singleton V.L. and Rossi J.A. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*, 16(3), 144–158.
- Socha R. Galkowska D. Bugaj M. and Juszczak L. (2015). Phenolic composition and antioxidant activity of propolis from various regions of Poland. *Natural Product Research*, 29(5), 416-422. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.949705>.
- Sönmez M.F. Çilenk K.T. Karabulut D. Ünalmiş S. Deligönül E. Öztürk I. and Kaymak E. (2016). Protective effects of propolis on methotrexate-induced testis injury in rat. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 79, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.02.002>
- Souza E.A. Zaluski R. Veiga N. and Orsi R.O. (2016). Effects of seasonal variations and collection methods on the mineral composition of propolis from *Apis mellifera* Linnaeus Beehives. *Brazilian Journal of Biology*, 76(2), 396-401. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.16714>.
- Stanek N. and Jasicka-Misiak I., (2018). HPTLC Phenolic Profiles as Useful Tools for the Authentication of Honey. *Food Analytical Methods*. 11(11): 2979-2989. <https://doi.org/10.1007/s12161-018-1281-3>.
- Stocker A. Schramel P. Kettrup A. Bengsch E. (2005). Trace and minerals elements in royal jelly and homeostatic effects. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 19(2-3):183-189.
- Suárez-Luque S. Mato I. Huidobro J.F. and Simal-Lozano J. (2005). Capillary zone electrophoresis method for the simultaneous determination of cations in honey. *Journal of Chromatography A*, 1083, 193–198.
- Swellam T. Miyayaga N. Onozawa M. Hattori K. Kawal K. Shimazui T. Akaza H. (2003). Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: *in vivo* and *in vitro* studies. *International Journal of Urology*. (10), 213-9.
- Takemura T. Urushisaki T. Fukouka M. Hosokawa-Muto J. Hata T. Okuda Y. Hori S. Tazawa S. Araki Y. Kuwata K. (2011). 3,4-Dicaffeoylquinic Acid, a Major Constituent of Brazilian Propolis, Increases TRAIL Expression and Extends the life times of mice infected with the Influenza A virus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Volume 2012, Article ID 946867, 7.
- Tao Y. Zhang Y. Cheng Y. and Wang Y. (2013). Rapid screening and identification of α -glucosidase inhibitors from mulberry leaves using enzyme-immobilized magnetic beads

coupled with HPLC/MS and NMR. *Biomedical Chromatography*, 27(2), 148–155.

<https://doi.org/10.1002/bmc.2761>.

- Terrab A., Recamales A.F., Hernanz D., Heredia F.J., (2004). Characterisation of Spanish thyme honeys by their physicochemical characteristics and mineral contents. *Food Chemistry* 88, 537–542. doi:10.1016/j.foodchem.2004.01.068.

- Tomczak C. (2010). Utilisation du miel dans le traitement des plaies. Revue bibliographique. Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon.

- Tornuk F. Karaman S. Ozturk I. Toker O. S. Tastemur B. Sagdic O. *et al.* (2013). Quality characterization of artisanal and retail Turkish blossom honeys: Determination of physicochemical, microbiological, bioactive properties and aroma profile. *Industrial Crops and Products*, 46, 124–131.

- Trautvetter S. Koelling-Speer I. & Speer K. (2009). Confirmation of phenolic acids and flavonoids in honeys by UPLC–MS. *Apidologie*, 40, 140-150.

- Truscheva B. Todorov I. Ninova M. Najdenski H. Daneshmand A. Bankova V. (2010). Antibacterial mono- and sesquiterpene esters of benzoic acids from Iranian propolis. *Chem Cent J.* 4(1): 1-4.

- Turan I. Demir S. Misir S. Kilinc K. Mentese A. Aliyazicioglu Y. and Deger O. (2015). Cytotoxic Effect of Turkish Propolis on Liver, Colon, Breast, Cervix and Prostate Cancer Cell Lines. *Trop J Pharm Res.* 14(5): 777–782.

- Uçan M. Koparal M. Ağaçayak S. Atilgan S. Gunay A. Ozgoz M. Yaman F. (2013). Influence of caffeic acid phenethyl ester on bone healing in a rat model. *Journal of International Medical Research.* 41(5), 1648-1654.

- Umthong S. Phuwapraisirisan P. Puthong S. Chanchao C. (2011). *In vitro* antiproliferative activity of partially purified *Trigona laeviceps* propolis from Thailand on human cancer cell lines. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 11(1): 1-8.

- Van den Berg AJ. Van den Worm E. Van Ufford HC. Halkes SB. Hoekstra MJ. Beukelman CJ. (2008). An *in vitro* examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey. *J. Wound Care.* 17(4):172-174.

- Vandamme, L., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., and Monstrey S., 2013. Honey in modern wound care: a systematic review 2013. *Burns* 39, 1514–1525. Doi: 10.1016/j.burns.2013.06.014.

- Wahdan H.A. (1998). Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection.* 26(1) : 26-31.

- Waring C. Waring A. (2012). Abeilles tout savoir sur l'apiculture. Artemis éditions. (179p)

- Watanabe M.A.E. Amarante M.K. Conti B.J. Sforcin J.M. (2011). Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *J.Pharm. Pharmacol.*63, 1378–1386.
- White J., 1975. Composition of honey. In: Crane E, editor. *Honey. A comprehensive survey.* London: Heinemann ed. p. 157e206.
- White, Jr., J.W. (1979). Composition of honey. In E.E. Crane (Ed.), *Honey: A comprehensive survey* (2nd ed.). (pp. 157–206). London: Heinemann. ISBN 978-0434902705.
- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., and King H., (2004). Global Prevalence of Diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030, *Diabetes Care.* 27(5):1047–1053.
- Wu KK. Huan Y. (2008). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current protocol in pharmacology.* Chapter 5:Unit 5.47. Doi: 10.1002/0471141755.ph0547s40
- Xu BH, Shi MZ. (2006). An *in vitro* test of propolis against *Trichomonas vaginalis*. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* Dec; 24(6):477-8.
- Yang HY. Chang CM. Chou CC. (2006). Inhibitory effect of propolis extract on the growth of *Listeria monocytogenes* and the mutagenicity of 4-nitroquinoline-N-oxide. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* Mar; 86(6):937-943.
- Yıldız O. Can Z. Saral Ö. Yuluğ E. Öztürk F. Aliyazıcıoğlu R. Canpolat S. Kolaylı S. (2013). Hepatoprotective potential of chestnut bee pollen on carbon tetrachloride-induced hepatic damages in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 461478. <https://doi.org/10.1155/2013/461478>.
- Yıldız O. Karahalil F. Can Z. Sahin H. and Kolaylı S. (2014). Total monoamine oxidase (MAO) inhibition by chestnut honey, pollen and propolis. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(5), 690–694. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.843171>.
- Yilmazer-Musa M. Griffith A.M. Michels A.J. Schneider E. and Frei B. (2012). Grape seed and tea extracts and catechin 3-gallates are potent inhibitors of α -amylase and α -glucosidase activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(36), 8924–8929. <https://doi.org/10.1021/jf301147n>.
- Yüce S. Cemal Gökçe E. Işkdemir A. Koç E.R. Cemil D.B. Gökçe A. Sargon M.F. (2013). An experimental comparison of the effects of propolis, curcumin, and methylprednisolone on crush injuries of the sciatic nerve. *Annals of Plastic Surgery.* 74(6), 684-692.
- Yücel Y. and Sultanoglu P. (2013). Characterization of honeys from Hatay region by their physicochemical properties combined with chemometrics. *Food Bioscience*, 1, 16–25.

- Zabaïou N. Fouache A. Trousson A. Baron S. Zellagui A. Lahouel M. and Lobaccaro J-MA. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and Physics of Lipids*. 207, 214-222.
- Zakaria ZA, AbdulHisam EE, Rofiee MS, Norhafizah M. Somchit MN. Teh LK. Salleh MZ (2011). *In vivo* antiulcer activity of the aqueous extract of *Bauhinia purpurea* leaf. *J Ethnopharmacol* 137: 1047–1054.
- Zapata-Colindres J. C., Zepeda-G´omez, Monta˜no-Loza A., asquez-Ballesteros E. V´, de Jes´us Villalobos J., and ValdovinosAndraca F. (2006). The association of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease,” *Canadian Journal of Gastroenterology*. 20(4): 277-280.
- Zeina B. Othman O. al-Assad S. (1996). Effect of honey versus thyme on Rubella virus survival *in vitro*. *J. Altern. Complement Med*. 2(3):345-348.
- Zhang H. Wang G. Beta T. and Dong J. (2015). Inhibitory properties of aqueous ethanol extracts of propolis on alpha-glucosidase. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/587383>.
- Zhang W. Lan Y. Huang Q. and Hua Z. (2013a). Galangin induces B16F10 melanoma cell apoptosis via mitochondrial pathway and sustained activation of p38 MAPK. *Cytotechnology*; 65: 447-455.
- Zhang W. Tang B. Huang Q. and Hua Z. (2013b). Galangin inhibits tumor growth and metastasis of B16F10 melanoma. *J Cell Biochem*. 114: 152–161.
- Zhu W. Chen M. Shou Q. Li Y. and Hu F. (2011). Biological activities of Chinese propolis and Brazilian propolis on streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011(468529), 1–8. 26(1), 26-31. <https://doi.org/10.1093/ecam/neq025>.



Communications et Publications Scientifiques

Communications nationale et internationale :

1. 1^{er} Séminaire National de nutrition et santé (SNNS1) « La recherche au service de la nutrition et de la santé », université de Chlef – Algérie, Décembre 16-17, 2019
Participation : Communication affichée
Intitulée : « Détermination des polyphénols, des flavonoïdes et du pouvoir antioxydant du miel (Sidir) du sud Algérien. »
2. Eurasian Congress on Molecular Biotechnology (ECOMB2019), Trabzon, Turkey, September 19 - 21, 2019
Participation: Communication affichée
Intitulée: «Phenolic, Flavonoids Content and Antioxidant Activity of Sidir Honey from Algeria. »
3. 3rd International Turkic World Congress on Science and Engineering, Nigde – Turkey, June 14-15, 2021.
Participation: Communication orale
Intitulée : «Evaluation of the antidiabetic effect of Sidr honey on the diabetic rats induced by Streptozotocine»

Publications

- **Titre:** In vivo and in vitro anti-diabetic activity of ethanolic propolis extract
Auteurs: Rabia El Adaouia Taleb, Noureddine Djebli, Hadjer Chenini, Huseyin Sahin, Sevgi Kolayli
Journal: Journal of food biochemistry

Annexes « Miel »

Evaluation de l'activité antidiabétique

Tableau : Évolution de la glycémie

jours	C	D	DM	DH 1 g/kg	DH (500 mg/kg)	DH (250 mg/kg)
J 0	121,60	118,20	115,20	123,40	120,60	116,20
J 2	129,40	523,40	523,00	538,00	580,40	557,60
J 9	143,70	550,00	543,25	569,00	590,20	578,80
J 16	158,00	576,60	563,50	600,00	600,00	600,00
J 23	144,40	559,67	287,25	546,80	472,60	535,20
J 30	141,60	568,13	425,38	573,40	536,30	567,60
J 37	134,25	579,78	482,50	552,75	576,25	506,33
J 44	119,80	567,00	482,00	528,50	597,50	497,00
J 51	138,60	572,33	510,50	574,25	600,00	563,00
J 58	142,60	600,00	455,00	555,50	531,25	459,00

Tableau : Evolution pondérale

jours	C	D	DM	DSH (1mg/kg)	DSH (500mg/kg)	DSH (250 mg/kg)
J 0	219,20	281,20	204,00	256,60	234,00	225,00
J 2	214,80	267,00	192,50	236,60	221,40	211,40
J 9	239,00	218,80	169,75	191,60	176,00	167,00
J 16	257,60	206,60	175,75	173,20	164,40	164,20
J 23	253,00	214,33	168,50	159,00	154,20	149,20
J 30	276,60	198,33	183,75	158,60	162,00	157,33
J 37	286,60	195,67	184,25	164,80	163,00	154,33
J 44	279,20	210,67	175,75	161,50	157,75	151,00
J 51	300,20	202,00	181,50	168,50	160,75	167,00
J 58	301,00	199,00	186,25	163,25	164,75	176,50

Tableau : Consommation d'eau

Semaines	C	D	DM	DSH (250mg/kg)	DSH (500mg/kg)	DSH (1g/kg)
S 1	23,14	106,11	90,60	99,40	101,40	97,057
S 2	21,29	128,37	105,43	128,63	126,26	136,17
S 3	24,40	145,80	98,66	118,14	121,37	125,97
S 4	29,74	137,33	96,17	104,39	113,53	121,20
S 5	28,89	105,72	80,23	99,29	91,64	100,46
S 6	29,29	110,00	77,17	97,48	96,25	94,52
S 7	27,80	109,90	92,71	107,86	95,79	103,25
S 8	28,69	124,81	85,06	133,36	99,00	100,00

Evaluation de l'activité cicatrisante

Tableau : la cicatrisation chez les rats diabétiques

jours/lots	DC	DMD	DSH
J 1	0	0	0
J 3	15,35	-18,76	7,99
J 5	29,89	-12,12	19,03
J 7	26,65	15,73	32,23
J 9	41,04	38,13	48,64
J 11	47,72	67,59	62,70
J 13	74,66	79,39	78,73

Tableau : moyenne de pourcentage de la cicatrisation au 7^{ème}, 10^{ème} et 13^{ème} jour chez les rats diabétique

jours/lots	DC	DMD	DSH
Moyenne au 7^{ème} (%)	26,67	15,73	32,23
Ecart-type	27,05	16,10	16,98
Moyenne au 10^{ème} (%)	44,75	54,26	58,58
Ecart-type	27,59	17,96	17,73
Moyenne au 13^{ème} (%)	74,66	79,39	78,73
Ecart-type	25,36	2,11	16,05

Tableau : la cicatrisation chez les rats non diabétiques

jours/lots	NDC	NDMD	NDSH
J 1	0	0	0
J 3	1,85	-41,10	-42,34
J 5	8,74	-6,70	-5,90
J 7	15,77	10,09	5,80
J 9	28,20	42,514	33,55
J 11	74,61	81,39	80,81
J 13	89,57	84,421	93,53

Tableau : moyenne de pourcentage de la cicatrisation au 7^{ème}, 10^{ème} et 13^{ème} jour chez les rats non diabétiques

	NDC	NDMD	NDSH
Moyenne au 7^{ème} (%)	15,77	10,09	5,80
Ecart-type	33,67	23,51	22,15
Moyenne au 10^{ème} (%)	67,75	77,69	72,37
Ecart-type	15,89	6,15	4,02
Moyenne au 13^{ème} (%)	89,57	84,42	93,53
Ecart-type	3,55	5,33	2,64

Evaluation de l'activité antiulcéreuse

Tableau : moyenne du poids des estomacs

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne (g)	0,84	1,38	1,70	1,50	1,45
Ecart type	0,32	0,53	0,39	0,17	0,19

Tableau : Pourcentage d'ulcère

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne (%)	0,00	12,71	8,53	13,87	85,17
Ecart-type	0,00	6,14	3,28	4,39	10,00

Tableau : Pourcentage d'inhibition

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne (%)	100,00	84,00	88,06	82,03	0,00
Ecart-type	0,00	5,93	5,19	3,79	0,00

Tableau : pH du suc digestif

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne	2,59	2,46	3,27	2,64	2,30
Ecart-type	0,13	0,62	0,32	0,58	0,31

Tableau : volume du suc digestif

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne (ml)	0,52	1,43	1,49	1,28	2,55
Ecart-type	0,29	0,38	0,10	0,42	0,39

Tableau : pH du surnageant du suc digestif

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne	2,61	2,25	3,12	2,37	2,05
Ecart-type	0,08	0,57	0,03	0,39	0,36

Tableau : Volume du surnageant du suc digestif

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne (ml)	0,19	0,98	0,90	0,53	1,27
Ecart-type	0,11	0,20	0,03	0,21	0,25

Tableau : Détermination de l'acidité du surnageant du suc digestif

	C	LU	HU1	HU2	U
Moyenne	61,28	62,88	45,00	57,50	73,60
Ecart-type	6,20	8,38	18,03	4,33	8,61

Annexes « Propolis »

Détermination de l'effet hypoglycémiant de la propolis

Tableau : Effet de la propolis sur l'évolution pondérale

jours	C	DP 2	DP 1	D
J 0	265,67	272,00	259,67	271,00
J 2	272,00	267,67	241,33	265,00
J 9	261,00	240,00	225,00	234,00
J 16	293,00	264,33	247,33	236,00
J 23	304,67	269,00	250,67	233,00
J 30	327,00	252,67	223,33	239,00
J 37	337,00	248,00	225,33	236,00
J 44	345,50	243,50	231,00	229,00
J 51	351,00	251,50	250,00	238,00
J 58	356,50	228,50	238,00	218,00

Tableau : Effet de la propolis sur la consommation d'eau

semaine	C	DP 1	DP 2	D
Moyenne (ml)	42,60	50,69	80,03	94,46
Ecart types	7,32	12,76	15,73	21,81

Tableau : Effet de la propolis sur l'évolution glycémique

jours	C	D	DP2	DP1
J 0	0,76	0,77	0,94	0,88
J 2	0,90	4,25	3,86	3,93
J 9	1,26	3,15	4,83	4,21
J 16	1,37	3,91	3,44	3,83
J 23	1,62	4,31	3,37	3,30
J 30	1,55	5,14	3,67	3,06
J 37	1,45	4,23	4,81	3,81
J 44	1,57	4,87	4,29	3,53
J 51	1,40	4,87	4,35	3,89
J 58	1,41	5,07	3,32	1,54

Détermination de l'effet gastro-protecteur

Tableau : Poids de l'estomac

	C	LU	PU1	PU2	U
Moyenne (g)	0,84	1,38	1,12	1,53	1,45
Ecart-type	0,32	0,53	0,16	0,27	0,19

Tableau : Effet de la propolis sur le taux d'ulcération gastrique

	C	LU	PU1	PU2	U
Moyenne (%)	0,00	12,71	0,34	0,91	85,17
Ecart-type	0,00	6,14	0,06	0,68	10,00

Tableau : Effet de la propolis sur le pourcentage de protection d'ulcération gastrique

	C	LU	PU1	PU2	U
Moyenne (%)	100,00	84,00	99,48	98,71	0,00
Ecart-type	0,00	5,93	0,14	0,84	0,00

Tableau : pH du suc digestif

	C	LU	PU1	UP2	U
Moyenne (%)	2,59	2,46	2,36	2,78	2,30
Ecart-type	0,13	0,62	0,24	0,42	0,31

Tableau : Volume du suc digestif

	C	LU	UP1	UP2	U
Moyenne (%)	0,52	1,43	1,13	0,68	2,55
Ecart-type	0,29	0,38	0,11	0,24	0,39

Tableau : pH du surnageant du suc digestif

	C	LU	PU1	PU2	U
Moyenne (%)	2,60	2,25	2,15	4,38	2,05
Ecart-type	0,08	0,57	0,08	0,07	0,36

Tableau : Volume du surnageant du suc digestif

	C	LU	PU1	PU2	U
Moyenne (%)	0,19	0,98	1,46	0,47	1,27
Ecart-type	0,11	0,20	0,43	0,22	0,25

Tableau : Effet de la propolis sur l'acidité du surnageant gastrique

	C	LU	PU1	PU2	U
Moyenne (%)	61,28	62,88	63,00	56,67	72,17
Ecart-type	6,20	8,38	4,47	4,08	9,23