



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM



UNIVERSITÉ
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem
Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie
Département de Biologie

Mémoire
Présenté pour l'obtention du diplôme de
MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES
Spécialité : Pharmacotoxicologie.

Par
Mlle: YEKHELEF NOR EL HOUDA
&
Mlle: YSSAAD SOUMIA

Thème :

La propolis comme option thérapeutique des maladies neurodégénératives : Cas maladie d'Alzheimer
Etude in vivo

Soutenue le 11/06/2026

Devant le jury :

Président	Pr. Ait Saada Djamel	Professeur	Université de Mostaganem
Encadreur	Pr. Djebli Nouredine	Professeur	Université de Mostaganem
Examinatrice	Dr. Chenini-Bendiab Hadjer	MCB	Université de Mostaganem
Co-encadreur	Dr. Mostefa nadjet	Docteur	Université de Mostaganem

Laboratoire de Pharmacognosie et Api-Phytothérapie
Année universitaire :2025/2026

Remerciements

*Avant tout, nous rendons grâce à **Allah**, le tout-Puissant, pour nous avoir accordé la santé, la patience et la force nécessaires afin de mener à bien ce travail et d'atteindre cette étape importante de notre parcours universitaire.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude et notre sincère reconnaissance au **Professeur DJEBLI Noureddine**, notre encadreur, pour la qualité exceptionnelle de son encadrement, sa rigueur scientifique, la pertinence de ses orientations et la richesse de ses conseils. Sa disponibilité constante, son exigence constructive et son accompagnement bienveillant ont été déterminants dans la réalisation de ce mémoire.*

*Nous adressons également nos vifs remerciements à **Dr. MOSTEFA Nadjjet**, pour son soutien précieux son encadrement attentif et sa disponibilité tout au long de ce travail. Ses conseils avisés et ses remarques pertinentes ont largement contribué à l'amélioration de cette étude.*

*Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance à l'ingénieure du Laboratoire de Pharmacognosie & Api-phytothérapie de l'Université de Mostaganem, **Mme MJAHER Wahiba**, pour son aide technique, sa disponibilité et son accompagnement lors des manipulations expérimentales.*

*Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du jury, **Pr. Ait Saada Djamel** et **Dr. Chenini-Bendiab Hadjer**, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'évaluer ce travail, ainsi que pour l'intérêt qu'ils ont porté à cette étude.*

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail, par leur soutien, leurs encouragements et leur aide précieuse.

Dédicace

Avant tout, je rends grâce à **Allah**, pour ses innombrables bienfaits, pour la patience, la force et la persévérance qu'il m'a accordées afin de mener à bien ce travail, fruit de plusieurs années d'efforts et d'apprentissage.

Je dédie ce modeste travail à la personne qui m'a donné la vie et le sens du courage, **mon cher père Boukhatem**, pour son soutien indéfectible, ses sacrifices silencieux, ses encouragements constants et sa confiance inestimable tout au long de mon parcours.

Je le dédie également à celle dont l'amour, la tendresse et les prières m'ont toujours accompagné, ma chère mère **Fatima**, source inépuisable de douceur, de patience et de motivation, qui n'a jamais cessé de croire en moi.

À mes chères sœurs **Nadia** et **Asma**, je dédie ce travail avec tout mon amour, en reconnaissance de leur soutien, leur présence rassurante, leurs encouragements sincères et leurs prières qui ont illuminé mon chemin dans les moments difficiles.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mon immense respect au **Professeur DJEBLI Nouredine**, qui n'a pas été seulement un encadreur de mémoire de fin d'études, mais également un enseignant exemplaire et une véritable source de savoir. Je le remercie pour sa confiance, sa bienveillance, sa rigueur scientifique et son accompagnement constant, qui ont profondément marqué ce travail et mon parcours académique.

Je présente aussi mes sincères remerciements au docteur **MOSTEFA Nadjjet**, pour son aide précieuse, sa disponibilité et sa bienveillance tout au long de ce travail, ainsi que pour ses conseils avisés et son soutien inestimable.

Je dédie également ce travail à ma chère collègue et partenaire de recherche **Houda**, avec qui j'ai partagé cette belle expérience scientifique dans un esprit d'harmonie, de coopération et de persévérance, ce qui rendu cette aventure encore plus enrichissante.

Enfin, je dédie ce travail à toutes les personnes qui ont cru en moi, m'ont encouragée et soutenue de près ou de loin, et qui ont contribué, chacun à sa manière, à la réalisation de ce projet.

Yssaad Soumia



Dédicace

*À l'aboutissement de ce travail, je remercie **ALLAH** pour la force, la patience et le courage qui m'ont permis de surmonter les difficultés de ce parcours.*

*À ma très **chère mère**, merci pour ton amour et ton soutien, qui ont été ma plus grande force.
À mon **cher père**, merci pour ta force, tes sacrifices et ton soutien, qui ont été pour moi
une grande source de motivation et d'inspiration.*

*À mes frères et sœurs, surtout **Mohamed** et **Douaa**, pour leur affection, leur soutien et leur présence constante à mes côtés.*

*Je remercie sincèrement notre encadreur, le **Professeur Djebli Nouredine**, pour son accompagnement, sa patience et la richesse de ses conseils, qui ont été essentiels à la réalisation de ce travail.*

*J'adresse ma profonde gratitude à la **Docteur Mostefa Nadjjet** pour son soutien, sa disponibilité et sa bienveillance, qui m'ont apporté motivation et réconfort tout au long de ce travail.*

*À ma collègue **Soumia**, merci pour ton soutien, ta solidarité et ta présence précieuse qui m'ont accompagnée tout au long de ce parcours.*

Enfin, je remercie toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Nor el houda 

Résumé

Les maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer, entraînent une détérioration progressive des fonctions mnésiques et des capacités cognitives, ce qui justifie la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques, d'autant plus que les traitements médicamenteux actuellement disponibles peuvent être associés à divers effets indésirables. Dans cette perspective, les approches fondées sur l'utilisation de substances naturelles à potentiel neuroprotecteur, notamment la propolis, suscitent un intérêt croissant, un extrait hydro-éthanolique de propolis à 70% a été préparé, puis soumis à un screening phytochimique, à une analyse spectroscopique infrarouge à transformée de fourier (FTIR-ATR) ainsi qu'à une évaluation de son activité antioxydante par tests DPPH, ABTS, et CAT. L'effet neuroprotecteur de la propolis a été étudié in vivo chez des rats répartis en groupes expérimentaux : un groupe témoin, un groupe modèle Alzheimer recevant du D-galactose (120 mg/kg, par voie intrapéritonéale) et du chlorure d'aluminium (AlCl₃, 100 mg/kg, par voie orale), deux groupes modèle Alzheimer traités respectivement par l'extrait de propolis aux doses de 100 et 200 mg/kg, ainsi qu'un groupe standard traité par un médicament de référence administré par voie intragastrique pendant 35 jours d'expérimentation. Des tests neurocomportementaux évaluant la mémoire et le comportement ont été réalisés, accompagnés du dosage de plusieurs biomarqueurs du stress oxydatif (MDA, GSH, et catalase) ainsi que d'une étude histologique du tissu cérébral. Les résultats de l'étude in vitro, notamment le screening phytochimique et l'analyse FTIR-ATR, ont révélé que la propolis est riche en composés phénoliques et en flavonoïdes, ce qui correspond à son importante activité antioxydante mise en évidence par les différents tests réalisés, avec une valeur d'IC₅₀ de 0,38 mg/ml pour le test DPPH. Les résultats obtenus in vivo montrent également une amélioration significative des performances cognitives et comportementales des rats traités, ainsi qu'une réduction des lésions neuronales observées au niveau histologique. Cette amélioration s'accompagne d'une diminution de la peroxydation lipidique, traduite par la baisse des taux de MDA, et d'un renforcement des défenses antioxydantes endogènes, marqué par l'augmentation des activités de la catalase (CAT) et du glutathion réduit (GSH). Ces résultats mettent en évidence le potentiel neuroprotecteur de la propolis et soutient son intérêt en tant qu'alternative thérapeutique prometteuse dans la prévention ou l'atténuation des troubles associés à la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : Propolis ; Maladie d'Alzheimer ; Rats ; Mémoire ; Comportement.

Abstract

Neurodegenerative diseases, particularly Alzheimer's disease, are characterized by a progressive decline in memory functions and cognitive abilities, highlighting the need for the development of novel therapeutic strategies, especially since currently available pharmacological treatments may be associated with various adverse effects. In this context, increasing attention has been directed toward natural substances with neuroprotective potential, particularly propolis. In the present study, a 70% hydroethanolic extract of propolis was prepared and subjected to phytochemical screening, Fourier Transform Infrared Spectroscopy with Attenuated Total Reflectance (FTIR-ATR) analysis, and antioxidant activity assessment using DPPH, ABTS, and (CAT) assays. The neuroprotective effect of propolis was investigated in vivo using rats divided into experimental groups: a control group, an Alzheimer's disease model group receiving D-galactose (120 mg/kg, intraperitoneally) and aluminum chloride (AlCl_3 , 100 mg/kg, orally), two Alzheimer's model groups treated with propolis extract at doses of 100 and 200 mg/kg, respectively, and a standard group treated with a reference drug administered intragastrically for 35 days. Neurobehavioral tests assessing memory and behavioral performance were conducted, along with the determination of several oxidative stress biomarkers, including malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), and catalase (CAT), as well as histopathological examination of brain tissue. The in vitro findings, including phytochemical screening and FTIR-ATR analysis, revealed that propolis is rich in phenolic compounds and flavonoids, supporting its strong antioxidant activity demonstrated by the different assays, with an IC_{50} value of 0.38 mg/ml in the DPPH assay. Furthermore, the in vivo results demonstrated a significant improvement in cognitive and behavioral performance in treated rats, accompanied by a reduction in neuronal damage as confirmed by histological analysis. This improvement was associated with a decrease in lipid peroxidation, evidenced by lower MDA levels, and an enhancement of endogenous antioxidant defenses, reflected by increased catalase (CAT) activity and reduced glutathione (GSH) levels. These findings highlight the neuroprotective potential of propolis and support its use as a promising therapeutic alternative for the prevention and attenuation of disorders associated with Alzheimer's disease.

Keywords: Propolis; Alzheimer's disease; Rats; Memory; Behavior.

الملخص

تؤدي الامراض العصبية التنكسية، وخاصة مرض الزهايمر، الى تدهور تدريجي في وظائف الذاكرة والقدرات الادراكية، مما يبرر البحث عن استراتيجيات علاجية جديدة، خاصة وأن العلاجات الدوائية المتاحة حاليا قد تكون مرتبطة بآثار جانبية مختلفة، ومن هذا المنظور، نكتسب الأساليب القائمة على استخدام المواد الطبيعية ذات الإمكانيات الوقائية للأعصاب، ولا سيما البروبوليس، اهتماما متزايدا. تم تحضير مستخلص البروبوليس الهيدروألتولي بنسبة 70 % ثم تم تقديمه للفحص الكيميائي النباتي. لتحليل مطافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FRIR-ATR) بالإضافة الى تقييم نشاطه المضاد للأكسدة من خلال اختبارات DPPH و ABTS والفعالية الكاتالازية (CAT). تمت دراسة التأثير العصبي الوقائي للبروبوليس في الجسم الحي لدى الجرذان المقسمة الى مجموعات تجريبية: مجموعة التحكم، مجموعة نموذج الزهايمر التي تتلقى D-galactose (120 مجم/كجم، داخل الصفاق) وكلوريد الألومنيوم (100، $AlCl_3$ مجم/كجم، عن طريق الفم)، مجموعتان نموذج الزهايمر التي عولجت على التوالي بمستخلص البروبوليس بجرعات 100 و 200 مجم/كجم، بالإضافة الى مجموعة قياسية عولجت بدواء مرجعي تم اعطائه داخل المعدة لمدة 35 يوما من التجارب. تم اجراء اختبارات سلوكية عصبية لتقييم الذاكرة والسلوك، الى جانب تحديد العديد من المؤشرات الحيوية للجهد التأكسدي (MDA و GSH والكاتالاز) بالإضافة الى دراسة نسيجية لأنسجة المخ. كشفت نتائج الدراسة الختبرية، ولا سيما الفحص الكيميائي النباتي وتحليل FTIR-ATR، أن البروبوليس غني بالمركبات الفينولية والفلافونيدات، مما يؤكد نشاطه المضاد للأكسدة الكبير كما يتضح من الاختبارات المختلفة التي أجريت. بقيمة IC_{50} تبلغ 0.38 ملغم/مل لاختبار DPPH. وتظهر النتائج الحية أيضا تحسنا كبيرا في الأداء الادراكي والسلوكي للفئران المعالجة، فضلا عن انخفاض الآفات العصبية التي لوحظت على المستوى النسيجي. وبصاحب هذا التحسن انخفاض في بيروكسيد الدهون، وهو ما ينعكس في انخفاض مستويات MDA، وتعزيز الدفاعات المضادة للأكسدة الذاتية، و التي تتميز بزيادة نشاط الكاتالاز (CAT) و انخفاض نشاط الجلوتاثيون (GSH). تسلط هذه النتائج الضوء على الإمكانيات العصبية الوقائية للبروبوليس و تدعم اهتمامه كبديل علاجي واعد في الوقاية من الاضطرابات المرتبطة بمرض الزهايمر أو التخفيف منها.

الكلمات المفتاحية: البروبوليس، مرض الزهايمر، الفئران، الذاكرة، السلوك.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Les maladies neurodégénératives	2
Figure 02 : les trois manifestations physiopathologiques primaires de la maladie d'Alzheimer.	5
Figure 03 : Dépôts de plaques séniles β -amyloïdes ($A\beta$) dans le cortex cérébral de patients Atteints de la maladie d'Alzheimer	6
Figure 04 : voies non-amyloïdogène et amyloïdogène du clivage de l'APP	7
Figure 05 : Enchevêtrements neurofibrillaires (NFTs) et agrégation de tau.	8
Figure 06 : Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer	11
Figure 07 : l'origine des produits d'abeilles.	17
Figure 08 : la propolis	18
Figure 09 : boîte de piège à propolis.....	19
Figure 10 : distribution mondiale des principaux types de propolis.....	20
Figure 11 : les composants bruts de la propolis.....	21
Figure 12 : organigramme du protocole expérimental d'extraction de la propolis.	27
Figure 13 : Mécanisme de la réduction du radical DPPH.	32
Figure 14 : Mécanisme de la réduction du radical ABTS	33
Figure 15 : Graphe FTIR-ATR de l'extrait hydro éthanolique de propolis.....	37
Figure 16 : Rats Wistar femelles	48
Figure 17 : Répartition des lots pour le test de toxicité	49
Figure 18 : Répartition des lots d'expérimentation	51
Figure 19 : Evaluation du poids corporel des rats pendant les 5 semaines d'expérimentation	62
Figure 20 : Moyenne de volume de la solution consommée durant les 5 semaines expérimentales.	64
Figure 21 : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de travail (MST)	65
Figure 22 : Effet de l'extrait de propolis sur la mémoire (distinction de position).....	66
Figure 23 : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)..	67

Figure 24 : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de travail (MST).....	68
Figure 25 : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)	69
Figure 26 : effet de l'extrait de propolis sur le dysfonctionnement comportemental (test d'activité locomotrice / 4 phases).....	70
Figure 27 : effet de l'extrait de propolis sur le dysfonctionnement comportemental (test de Labyrinthe en croix surélevée / 4 phases).	71
Figure 28 : effet de l'extrait de propolis sur le dysfonctionnement comportemental (test de curiosité).	72
Figure 29 : Dosage des protéines cérébral totales tissulaires chez les groupes des rats.....	73
Figure 30 : Dosage de MDA cérébral chez les rats.....	74
Figure 31 : Taux en glutathion réduit cérébral chez les rats.....	75
Figure 32 : Activité de la catalase cérébrale chez les rats	76
Figure 33 : Photomicrographie du cerveau de rats (hippocampe).....	77
Figure 34 : Photomicrographie du cerveau de rats (hippocampe).....	78
Figure 35 : Photomicrographie du cerveau de rats (Cortex)	79
Figure 36 : Photomicrographie du cerveau de rats (Cortex).....	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 01 : Principaux facteurs protecteurs contre la maladie d'Alzheimer	12
Tableau 02 : les principaux composants chimiques de la propolis.....	22
Tableau 03 : les principaux composants phytochimiques de la propolis	23
Tableau 04 : les tests de screening phytochimiques de la propolis	29
Tableau 05 : Résultats du screening phytochimique de la propolis	36
Tableau 06 : Quantification des polyphénols et des flavonoïdes de la propolis	37
Tableau 07 : Caractérisation des Groupes Fonctionnels de la propolis par Analyse FTIR- ATR	38
Tableau 08 : Activité antioxydante de la propolis évaluée par les méthodes DPPH, ABTS et CAT	39
Tableau 09 : le protocole expérimental.....	50
Tableau 10 : Observations du test de toxicité au cours de 14 jours.....	61
Tableau 11 : Variation du poids corporel, gain du poids et le poids relatifs du cerveau des rats	63

Liste des abréviations

ABTS : 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid).

AChE : Acétylcholinestérase

AD : Alzheimer's Disease (maladie d'Alzheimer).

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral.

A β : peptide bêta-amyloïde.

APP : Protéine précurseur amyloïde (Amyloid Precursor Protein).

ATR : Réfexion Totale Atténuée (Attenuated Total Reflectance).

α -amylase : Alpha-amylase.

α -lactamase : Alpha-lactamase.

BSA : sérum albumine bovine.

β -lactamase : Bêta-lactamase.

β -amylase : Bêta-amylase

CAM : Complementary and Alternative Medicine (Médecine complémentaire et alternative).

CAT : Capacité Antioxydante Totale.

CAT : Catalase.

CaMK : Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase (Kinase dépendante du calcium /calmoduline).

DV : démences vasculaires.

DPPH : 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl.

DTNB : acide 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoïque

FTIR : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (Fourier Transform Infrared).

I.P. : injection intrapéritonéale.

IL-1 β : Interleukine-1 bêta.

IL-6 : Interleukine-6.

IFN- γ : Interféron gamma.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IC50 : Concentration Inhibitrice 50 %.

IPA : Institut Pasteur d'Alger.

GSH: glutathion réduit.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

MST : mémoire spatiale de travail.

MSR : Mémoire spatiale de référence conditionnée.

MDA : malondialdéhyde.

MA: Maladie d'Alzheimer.

NF- κ B : Nuclear Factor kappa B.

NLRP : NOD-like receptor protein (famille inflammasome NLRP).

NFT : Neurofibrillary Tangles (enchevêtrements neurofibrillaires).

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate (récepteur NMDA).

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques.

TLR4 : Toll-Like Receptor 4.

TEP : Tomographie par Émission de Positrons.

TCA : acide trichloroacétique.

TBA : acide thiobarbiturique.

TNB : acide thionitrobenzoïque.

TMP : titramytoxypropane.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha.

VB1 : Vitamine B1.

VB2 : Vitamine B2.

VB3 : Vitamine B3.

VB6 : Vitamine B6.

VC : Vitamine C.

VE : Vitamine E.

Table de matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale 1

1^{ère} Partie : Revue bibliographique

Chapitre I : Maladie d'Alzheimer et traitement

I.1. Généralités sur les maladies neurodégénératives 2

I.2. Maladie d'Alzheimer 3

I.3. Historique de la maladie d'Alzheimer..... 3

I.4. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer 4

I.5. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer..... 5

I.5.1. Plaques amyloïdesCaractéristiques organoleptiques 6

I.5.2. Dégénérescences neurofibrillaires..... 7

I.5.3. Perte synaptique 8

I.5.4. Atrophie cérébrale 8

I.6. Les stades de la maladie d'Alzheimer 9

I.6.1. Stade préclinique 9

I.6.2. Déclin cognitif léger..... 9

I.6.3. Démence légère à modérée 9

I.6.4. Démence sévère 9

I.7. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer 9

I.8. Facteurs de risque de la maladie d’Alzheimer	11
I.9. Facteurs protecteurs.....	11
I.10. Diagnostic de la maladie d’Alzheimer	13
I.11. Traitements et prise en charge.....	13
I.11.1. Traitement pharmacologique.....	13
I.11.1.1. Anticholinestérasiques.....	13
I.11.1.2. Anti-glutamatergiques	14
I.11.2 Traitements naturels	14
I.11.2.1. Les plantes médicinales.....	14
I.11.2.2. Les produits de la ruche	15
I.11.2.2.1. Miel	15
I.11.2.2.2. Gelée royale	15
I.11.2.2.3. Propolis	15

Chapitre II : Propolis

II.1. Généralités	16
II.2. La propolis	17
II.3. Aperçu historique sur la propolis.....	18
II.4. La récolte de la propolis	19
II.5. Distribution à l’échelle mondiale de la propolis	20
II.6. Caractéristiques physico-chimiques de la propolis	20
II.6.1. Caractéristiques organoleptiques	20
II.6.2. Caractéristiques physico-chimiques	21
II.7. Composition chimique et phytochimique	21

II.7.1. Composition chimique.....	22
II.7.2. Composition phytochimique	23
II.8. Propriétés pharmacologiques de la propolis	24
II.9. Utilisations de la propolis	26
II.9.1. Utilisation par les abeilles.....	26
II.9.2. Utilisation par l’homme	26

Partie II Etude expérimentale

1^{ère} Chapitre : Etude *in vitro*

Matériels et méthodes

1. Extraction de la propolis.....	27
1.1. Analyses phytochimiques qualitatives et quantitatives.....	28
1.1.1. Screening phytochimique qualitatif.....	28
1.1.2. Analyses phytochimiques quantitatives.....	30
1.1.2.1. Détermination de la teneur de polyphénols totaux (TPT)	30
1.1.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux (TFT)	30
1.2. Spectroscopie infrarouge à transformée	
de Fourier (FTIR-ATR) de transmission/absorption	31
1.2.1. Mode opératoire général pour la spectroscopie (FTIR-ATR)	31
2.5. Evaluation de l’activité antioxydante	32
2.5.1. Test de piégeage du radical libre 2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH).....	32
2.5.2. Méthode de piégeage du radical libre ABTS.....	33
2.5.3. Capacité antioxydante totale (CAT).....	34

Résultats et discussion

1. Le rendement	35
2. Screening phytochimique qualitatives	35
3. Dosage quantitatif des polyphénols et des flavonoïdes totaux.....	36
4. Analyse par spectroscopie infrarouge (FTIR-ATR) de l'extrait hydro éthanolique de la propolis	37
5. Activité antioxydante.....	39

2^{ème} Chapitre : Etude *in vivo*

Matériels et méthodes

1. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de la propolis in vivo.....	48
1.1. Matériel animal choisi	48
1.2. Test de toxicité.....	49
1.3. Protocole de l'évaluation de l'activité neuroprotectrice de la propolis	50
1.4. Paramètres étudiés	51
1.4.1. Evolution pondérale.....	51
1.4.2. Consommation de solution.....	51
1.4.3. Les tests neurologiques.....	52
1.4.3.1. Tests de mémoire.....	52
1.4.3.2. Tests de comportement.....	54
1.5. Sacrifice des rats.....	55
1.6. Dosage tissulaire des paramètres du stress oxydant	55
1.6.1. Préparation de la fraction cytosolique de tissu cérébrale (homogénat)	55

1.6.2. Dosage des protéines tissulaires	55
1.6.3. Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	56
1.6.4. Dosage de la catalase cytosolique (CAT).....	56
1.6.5. Dosage du glutathion réduit.....	57
1.7. L'étude histologique	57
1.8. Analyse statistique	60

Résultats et discussion

1. Test de toxicité	61
2. Evaluation du poids corporel.....	62
3. Le gain du poids corporel et le poids relatif du cerveau chez les rats	63
4. Solution consommée	64
5. Les tests neurologiques.....	65
5.1. Les tests de mémoire	65
5.1.1. Labyrinthe radiaire a huit bras	65
5.1.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	65
5.1.1.2. Distinction de position... ..	66
5.1.1.3. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR).....	67
5.1.2. Labyrinthe aquatique de Morris (Piscine de Morris).....	68
5.1.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST).....	68
5.1.2.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR).....	69
5.2. Les tests de comportement	70

5.2.1. Activité locomotrice	70
5.2.2. Labyrinthe en croix surélevée	71
5.2.3. Curiosité	72
6. Evaluation des marqueurs du stress oxydatif dans le tissu cérébral.....	73
6.1. Dosage des protéines du tissu cérébral	73
6.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans le tissu cérébral	74
6.3. Dosage du glutathion réduit (GSH) dans le tissu cérébral.....	75
6.4. Activité CAT dans le tissu cérébral.....	75
7. Etude histologique Tissus cérébraux	77
7.1. Hippocampe	77
7.2. Cortex	79
Conclusion et perspectives	96
Références bibliographiques	98
Annexes.....	125

Introduction générale



Les maladies neurodégénératives sont des affections chroniques caractérisées par une dégénérescence progressive des neurones du système nerveux central, constituant un problème majeur de santé publique en raison du vieillissement de la population mondiale (**Hardy & Escott-Price, 2025 ; Jiang et al., 2025**). Parmi elles, la maladie d'Alzheimer est la plus fréquente et se manifeste par un déclin cognitif progressif associé à l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes, à la neuroinflammation et à la dégénérescence neuronale (**Dupont & Lefèvre, 2025**). Selon l'OMS (2025), environ 57 millions de personnes vivent avec une démence dans le monde, dont 60 à 70 % des cas sont liés à la maladie d'Alzheimer. En raison de l'absence de traitement curatif réellement efficace contre cette maladie, les effets indésirables associés aux médicaments synthétiques constituent un défi majeur pour l'industrie pharmaceutique (**Cummings, J. L. et al., 2025**), rendant indispensable le développement de nouvelles approches thérapeutiques naturelles. L'utilisation de substances naturelles a toujours occupé une place importante dans la médecine traditionnelle, et l'apithérapie représente, dans ce contexte, une approche prometteuse (**Samia E. et al., 2024**).

La propolis est une substance naturelle particulièrement riche en composés phénoliques, auxquels sont attribuées des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Elle constitue ainsi une stratégie complémentaire non pharmacologique prometteuse. En effet, des études récentes suggèrent qu'elle pourrait contribuer à atténuer le déclin cognitif et exercer un effet neuroprotecteur dans des modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer (**Inagaki et al., 2024**).

Ce travail de recherche a pour objectif d'évaluer le potentiel neuroprotecteur de la propolis dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Il est structuré en deux parties principales. La première partie, bibliographique, comprend deux chapitres consacrés aux généralités sur la propolis et la maladie d'Alzheimer, en abordant ses aspects physiopathologiques, ses mécanismes moléculaires ainsi que les différentes approches thérapeutiques, qu'elles soient synthétiques ou naturelles, avec un intérêt particulier porté à la neuroprotection.

La seconde partie est expérimentale et repose sur une étude phytochimique qualitative et quantitative des composés phénoliques de la propolis, complétée par une analyse FTIR-ATR des groupements fonctionnels. L'activité antioxydante *in vitro* a été évaluée à l'aide des tests DPPH, ABTS et CAT, tandis que l'activité neuroprotectrice *in vivo* a été étudiée sur un modèle expérimental de rats atteints de la maladie d'Alzheimer. Des dosages biochimiques de la MDA, de la catalase et du GSH, ainsi qu'une étude histologique cérébrale, ont également été réalisés. L'ensemble des résultats obtenus a été analysé et discuté afin d'aboutir à une synthèse générale des principales conclusions.

*Revue
Bibliographique*

Chapitre I
Maladie d'Alzheimer et
traitement



I.1. Généralités sur les maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont des affections chroniques caractérisées par une dégénérescence progressive des neurones du système nerveux central (Hardy & Escott-Price, 2025). Elles regroupent principalement la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique et la maladie de Huntington (Liu & Song, 2025). Ces pathologies représentent un problème majeur de santé publique en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population mondiale (Jiang *et al.*, 2025). Les maladies neurodégénératives entraînent une altération progressive des fonctions cognitives, motrices et comportementales des patients (Hardy & Escott-Price, 2025). Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans leur développement, notamment le stress oxydatif, la neuroinflammation et les dysfonctionnements mitochondriaux (Jiang *et al.*, 2025). L'accumulation anormale de protéines mal repliées, telles que le peptide β -amyloïde et la protéine Tau, joue également un rôle essentiel dans les processus de neurodégénérescence (Liu & Song, 2025). Des études récentes mettent également en évidence l'implication de facteurs génétiques et environnementaux dans la progression de ces maladies (Stocco, 2025). Malgré les avancées scientifiques, les maladies neurodégénératives demeurent actuellement incurables, ce qui souligne l'importance d'un diagnostic précoce ainsi que du développement de nouvelles approches thérapeutiques visant à ralentir leur progression et à améliorer la qualité de vie des patients

(Jiang *et al.*, 2025). (Figure 01)

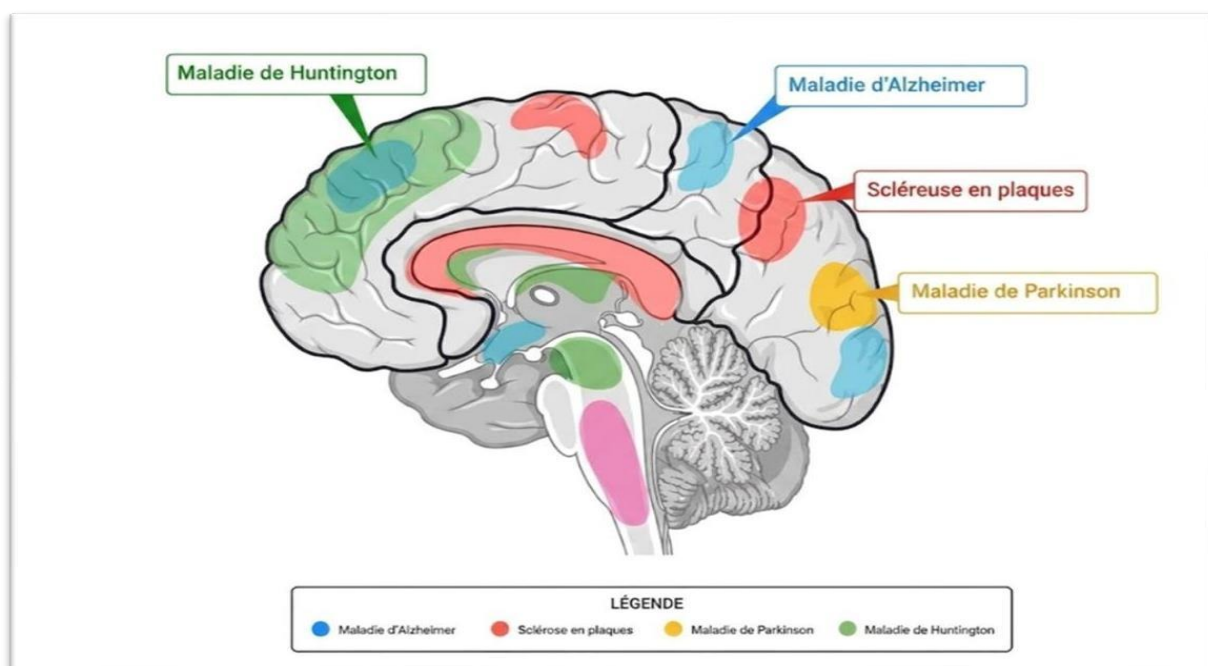


Figure 01 : Les maladies neurodégénératives d'après (Kandel ER *et al.*, 2024).



I.2. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative progressive caractérisée par une détérioration de la mémoire, des fonctions cognitives et du comportement. Elle représente la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées (**Lakhan & Chawla, 2024**). Cette maladie est principalement associée à l'accumulation extracellulaire de plaques β -amyloïdes et à la formation intracellulaire d'enchevêtrements neurofibrillaires constitués de protéine Tau hyperphosphorylée, entraînant une perte synaptique et neuronale importante

(**Engelhardt et al., 2024**). Le vieillissement constitue le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, bien que des facteurs génétiques et environnementaux participent également à son développement et à sa progression (**Liu et al., 2024**). Les premières régions cérébrales touchées comprennent l'hippocampe et le cortex cérébral, ce qui explique les troubles précoces de la mémoire et des capacités d'apprentissage observés chez les patients (**Lakhan & Chawla, 2024**). Les avancées récentes en matière de biomarqueurs sanguins et de neuroimagerie permettent aujourd'hui un diagnostic plus précoce et une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans cette pathologie (**Liu & Wang, 2024**).

I.3. Historique de la maladie d'Alzheimer

L'histoire de la maladie d'Alzheimer (MA) remonte au début du XX^e siècle avec les observations du psychiatre et neuropathologiste allemand Dr Alois Alzheimer (**Stelzmann et al., 1995**).

En 1901, Alois Alzheimer a rencontré une patiente de 51 ans, Auguste Deter (1850-1906), admise à l'hôpital de Francfort pour des symptômes de paranoïa, d'insomnie, de désorientation, de perte de mémoire et d'agressivité (**Thakor et al., 2024**).

En 1906, Alzheimer présenta ce cas lors d'une réunion de psychiatres à Tübingen, mettant en évidence les caractéristiques neuropathologiques qui seront plus tard identifiées comme des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT). Toutefois, sa première publication scientifique décrivant cette affection fut publiée en 1907 (**Bermejo-Pareja & Del Ser, 2024**).

Après 1906, Alzheimer et Perusini étudièrent trois autres cas similaires à celui d'Auguste Deter. En 1909, Perusini publia une description détaillée de ces quatre cas, incluant les observations cliniques et histopathologiques (**Hippius & Neundörfer, 2003**).

En 1910, le psychiatre allemand Emil Kraepelin introduisit officiellement la maladie d'Alzheimer dans son traité de psychiatrie, contribuant ainsi à sa reconnaissance comme entité clinique distincte (**Román, 1999**).

À la fin des années 1970 et au début des années 1980, le terme « maladie d'Alzheimer » fut universellement adopté pour désigner aussi bien les formes précoces que tardives de démence,



permettant ainsi l'unification de la terminologie utilisée dans les domaines clinique et scientifique (Hall, 2021).

La maladie d'Alzheimer constitue aujourd'hui la principale cause de démence dans le monde. En 2020, elle touchait plus de 58 millions de personnes, et les projections estiment que ce nombre pourrait atteindre 152 millions d'ici 2050 (Feigin *et al.*, 2021).

I.4. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer, principale cause de démence, constitue aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Cette importance s'explique notamment par l'augmentation progressive du nombre de cas, étroitement liée au vieillissement démographique et à l'allongement de l'espérance de vie (Qin *et al.*, 2025).

D'un point de vue épidémiologique, la prévalence décrit le nombre total de personnes atteintes d'une maladie au sein d'une population donnée à un moment précis, ou au cours d'une période déterminée. Elle reflète ainsi l'impact global de la maladie en prenant en compte à la fois les nouveaux cas diagnostiqués et les personnes vivant déjà avec cette pathologie. La maladie d'Alzheimer est principalement observée chez les individus âgés de plus de 65 ans (Hao & Chen, 2025). Par ailleurs, les données épidémiologiques suggèrent que la prévalence de la maladie est généralement plus élevée chez les femmes âgées que chez les hommes, particulièrement après l'âge de 60 ans (Hao *et al.*, 2025). À l'échelle mondiale, le fardeau de cette pathologie continue de s'alourdir, avec une augmentation notable du nombre total de cas recensés au cours des dernières décennies, principalement en raison du vieillissement de la population (Qiu *et al.*, 2025). Selon un rapport publié dans *Alzheimer's & Dementia* en 2024, entre 10 et 12 millions de personnes âgées de 65 ans et plus présenteraient des modifications cérébrales associées à la maladie d'Alzheimer, accompagnées d'un trouble cognitif (Brady *et al.*, 2024). De plus, plusieurs études internationales montrent que le nombre annuel de nouveaux cas de démence et de maladie d'Alzheimer a fortement augmenté au cours des dernières décennies, en lien direct avec l'allongement de l'espérance de vie et le vieillissement démographique (Qin, Zhao *et al.*, 2025).



I.5. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Sur le plan physiopathologique, la maladie d'Alzheimer (MA) résulte d'une cascade complexe d'événements moléculaires et cellulaires conduisant à deux lésions neuropathologiques majeures. D'une part, elle se caractérise par un dépôt extracellulaire de peptides β -amyloïdes ($A\beta$), issus du clivage anormal de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), conduisant à la formation de plaques séniles. D'autre part, elle est marquée par une accumulation intracellulaire de protéine Tau hyperphosphorylée (pTau), responsable de la déstabilisation du cytosquelette neuronal et de la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (NFT, *Neurofibrillary Tangles*) (Liu et al., 2024) (Figure 02).

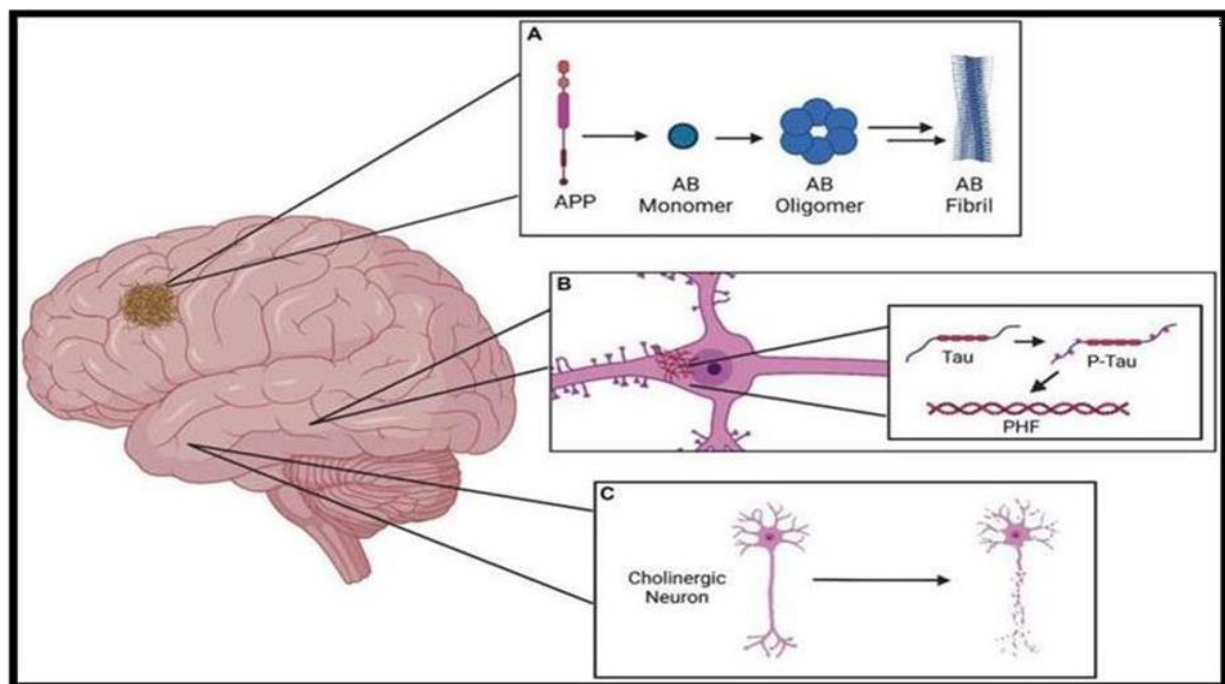


Figure 02 : les trois manifestations physiopathologiques primaires de la maladie d'Alzheimer. (Madnani, R.S.2023).



I.5.1. Plaques amyloïdes

Les plaques amyloïdes constituent l'une des lésions neuropathologies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Elles sont principalement composées de peptides β -amyloïdes ($A\beta$), issus du clivage protéolytique de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Sur le plan physiopathologique, la maladie d'Alzheimer s'inscrit dans le cadre de « hypothèse de la cascade amyloïde », selon laquelle la production, l'accumulation et l'agrégation des peptides β -amyloïdes représentent les événements initiateurs les plus importants du processus pathologique (Engelhardt *et al.*, 2024).

Dans ce contexte, les peptides β -amyloïdes s'accumulent de manière excessive et anormale dans le tissu cérébral, conduisant à la formation de plaques amyloïdes extracellulaires. Ces dépôts constituent une caractéristique neuropathologie majeure ainsi qu'un critère essentiel pour le diagnostic et la caractérisation de la maladie d'Alzheimer (Zhang *et al.*, 2025) (Figure 03).

D'un point de vue mécanistique, l'accumulation des plaques amyloïdes résulte d'un déséquilibre entre la production des peptides $A\beta$ à partir de l'APP et leur clairance cérébrale. Lorsque la production excède la capacité des mécanismes d'élimination, notamment ceux impliqués dans le transport, la dégradation et l'évacuation des peptides β -amyloïdes, ces derniers s'agrègent progressivement sous forme d'oligomères puis de dépôts insolubles. Cette accumulation favorise la formation des plaques amyloïdes observées chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Ahmadi *et al.*, 2025) (Figure 03).

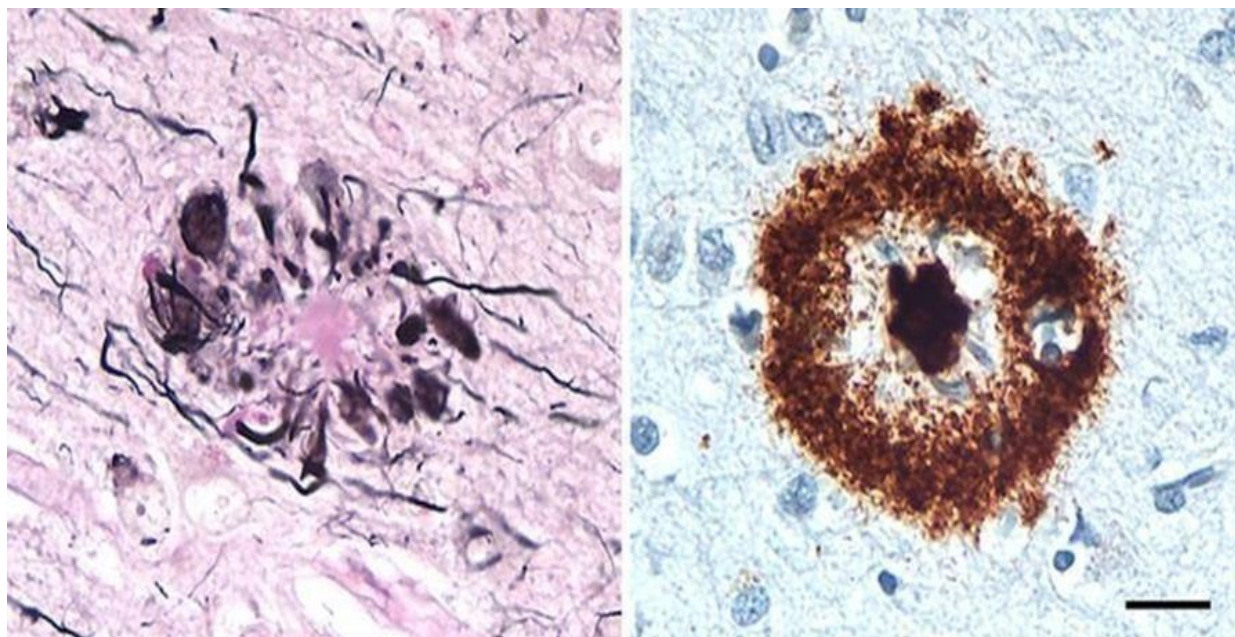


Figure 03 : Dépôts de plaques séniles β -amyloïdes ($A\beta$) dans le cortex cérébral de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. (Koutarapu *et al.*, 2025).

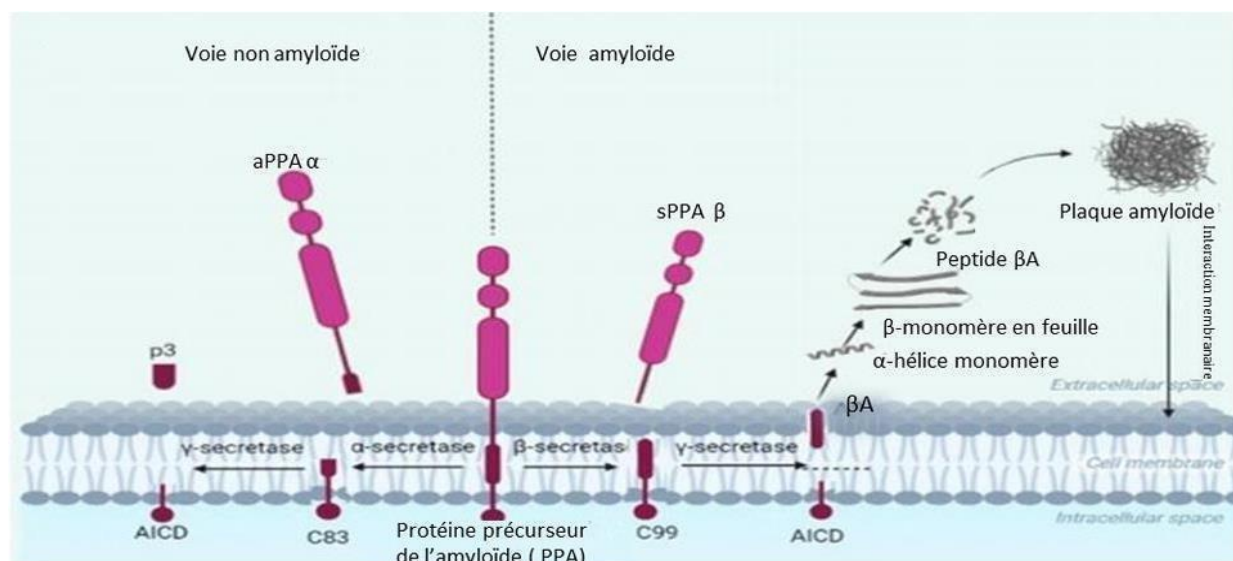


Figure 04 : voies non-amyloïdogène et amyloïdogène du clivage de l'APP.

(Wojtunik-Kulesza et al.,2023).

I.5.2. Dégénérescences neurofibrillaires

Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau subit une hyperphosphorylation anormale au sein des neurones, entraînant sa déstabilisation et son agrégation progressive. Ces agrégats se présentent sous forme d'enchevêtrements neurofibrillaires (*Neurofibrillary Tangles*, NFTs), qui constituent l'une des principales lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie (Zhang et al., 2025).

Sur le plan fonctionnel, l'accumulation des NFTs perturbe l'organisation du cytosquelette neuronal et compromet le transport axonal, entraînant une altération de la communication entre les neurones et favorisant ainsi les processus de neurodégénérescence.

De plus, la présence et la progression des enchevêtrements neurofibrillaires sont fortement corrélées à la perte synaptique ainsi qu'au déclin cognitif observé chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, ces structures ne constituent pas uniquement un marqueur pathologique, mais reflètent également des modifications structurales majeures des neurones, contribuant directement à l'évolution clinique et à la sévérité de la maladie (Wang et al., 2025) (Figure 05).

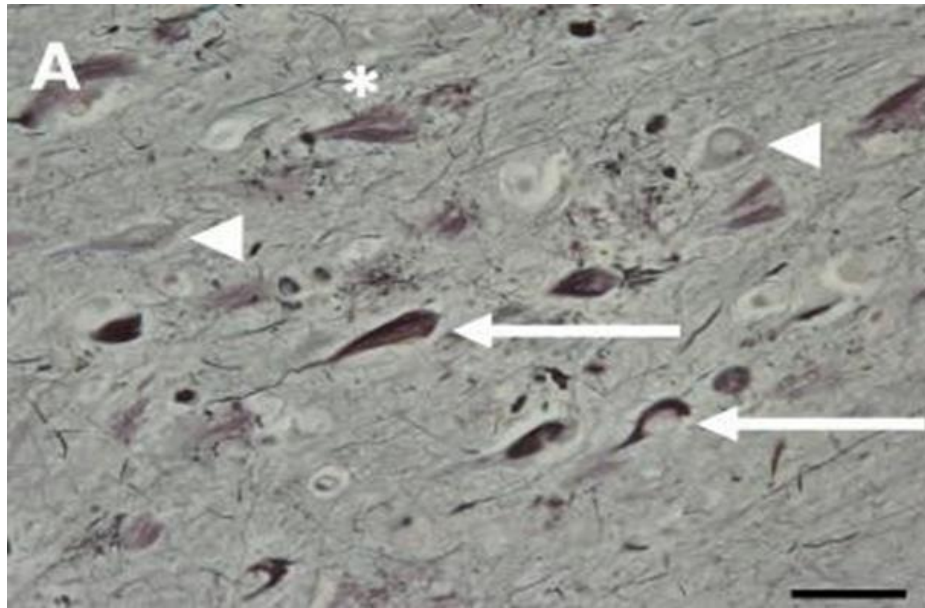


Figure 05 : Enchevêtrements neurofibrillaires (NFTs) et agrégation de tau. (Johnson et al., 2025).

I.5.3. Perte synaptique

Les lésions synaptiques observées dans le néocortex et le système limbique sont responsables de troubles mnésiques précoces et importants dans la maladie d'Alzheimer. Cette perte synaptique est associée à des anomalies du transport axonal, à des dysfonctionnements mitochondriaux ainsi qu'au stress oxydatif, qui favorisent la dégradation des synapses

(Overk, 2014 ; Olufunmilayo, 2023). De plus, la diminution de l'acétylcholine résultant de la dégénérescence des neurones cholinergiques contribue à l'aggravation des déficits cognitifs (Ferreira-Vieira et al., 2016).

Par ailleurs, plusieurs protéines synaptiques, telles que la neurogranine, la VILIP-1 et la synaptotagmine-1, sont actuellement étudiées comme biomarqueurs potentiels de la perte synaptique dans la maladie d'Alzheimer (Lès, 2019 ; Tarawneh, 2016).

I.5.4. Atrophie cérébrale

L'atrophie cérébrale constitue la traduction morphologique des lésions synaptiques et neuronales observées dans la maladie d'Alzheimer. Elle s'accompagne notamment d'une dilatation ventriculaire symétrique ainsi que d'un élargissement des sillons corticaux (Mattson, 2004).

À l'examen anatomopathologique, le poids du cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est nettement réduit et peut diminuer jusqu'à environ un tiers par rapport à celui d'un sujet sain. Sur le plan radiologique, l'atrophie cérébrale représente l'une des principales manifestations macroscopiques de la maladie et peut être mise en évidence par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).



Cette atrophie est significativement plus importante que celle observée au cours du vieillissement physiologique. En effet, les études d'imagerie rapportent une diminution annuelle d'environ 2 % du volume cérébral chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, contre seulement 0,5 % chez les sujets âgés non atteints (**Resnick et al., 2003 ; Evans et al., 2010**).

I.6. Les stades de la maladie d'Alzheimer

I.6.1. Stade préclinique

Au début de la maladie, les altérations neuropathologies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, notamment l'accumulation des protéines β -amyloïde et Tau, débutent dans le cerveau plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. À ce stade, les individus ne présentent généralement aucun signe apparent de perte de mémoire ou de déficit cognitif (**Tahami Monfared et al., 2023**).

I.6.2. Déclin cognitif léger

Au cours de cette phase, des troubles légers de la mémoire et de l'attention commencent à apparaître. Les personnes concernées peuvent présenter des oublis occasionnels d'événements récents ou de certaines informations, sans que ces difficultés n'affectent significativement leur autonomie ou leurs activités quotidiennes essentielles (**Tahami Monfared et al., 2023**).

I.6.3. Démence légère à modérée

À ce stade, les symptômes cognitifs deviennent plus marqués. Les troubles de la mémoire s'aggravent progressivement et les patients commencent à nécessiter une assistance partielle pour certaines activités de la vie quotidienne (**Cummings, J. L. et al., 2025**).

I.6.4. Démence sévère

À un stade avancé de la maladie, les capacités cognitives et physiques sont profondément altérées. Les patients peuvent ne plus être capables de communiquer clairement, de reconnaître leurs proches ou d'accomplir les tâches quotidiennes les plus élémentaires. Ils deviennent alors totalement dépendants de leur entourage pour l'alimentation, l'hygiène et l'habillement (**Cummings, J. L. et al., 2025**).

I.7. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise principalement par une altération progressive des fonctions mnésiques, particulièrement celles impliquées dans l'encodage, l'acquisition et la consolidation des nouvelles informations. Les patients éprouvent ainsi des difficultés à mémoriser des événements récents, ce qui constitue l'un des signes cliniques précoces de la maladie (**Safiri et al., 2024**).



Au-delà des troubles de la mémoire, des perturbations du langage peuvent également être observées. Elles se traduisent notamment par des difficultés d'accès au lexique et de sélection des mots appropriés, affectant la fluidité du discours (**García et al., 2025**).

Sur le plan cognitif, l'évolution de la maladie s'accompagne fréquemment d'une atteinte des fonctions exécutives. Les patients présentent alors des difficultés à planifier, organiser et exécuter les activités de la vie quotidienne, avec une altération de l'initiation, du séquençage et du contrôle des actions (**Safiri et al., 2024**).

Enfin, à mesure que la maladie progresse, des troubles de l'orientation spatio-temporelle peuvent apparaître. Les patients deviennent désorientés dans le temps et dans l'espace, reflétant une atteinte plus diffuse des réseaux cognitifs cérébraux (**Rissardo et al., 2025**).

Les principaux symptômes observés sont :

- Perte de la mémoire épisodique (**Testo et al., 2024**).
- Troubles des fonctions exécutives (**Safiri et al., 2024**).
- Désorientation spatio-temporelle (**Safiri et al., 2024**).
- Déclin global des capacités cognitives (**Vora N. et al., 2025**).
- Troubles visuospatiaux (**Safiri S. et al., 2024**).
- Changements comportementaux et manifestations neuropsychiatriques (**Kumar A. et al., 2024**).



I.8. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

Les facteurs génétiques constituent l'un des principaux déterminants du risque de développer la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les facteurs environnementaux et comportementaux contribuent également de manière significative à sa survenue. La fraction du risque attribuable à l'environnement est estimée à environ 40 %.

Par ailleurs, le rapport de la Commission Lancet consacré à la prévention, à l'intervention et à la prise en charge des troubles neurocognitifs met en évidence douze facteurs de risque modifiables associés à la survenue des démences. Ces facteurs représentent une proportion importante du risque attribuable à l'échelle de la population et constituent des cibles majeures pour les stratégies de prévention (Livingston *et al.*, 2020) (Figure 06).

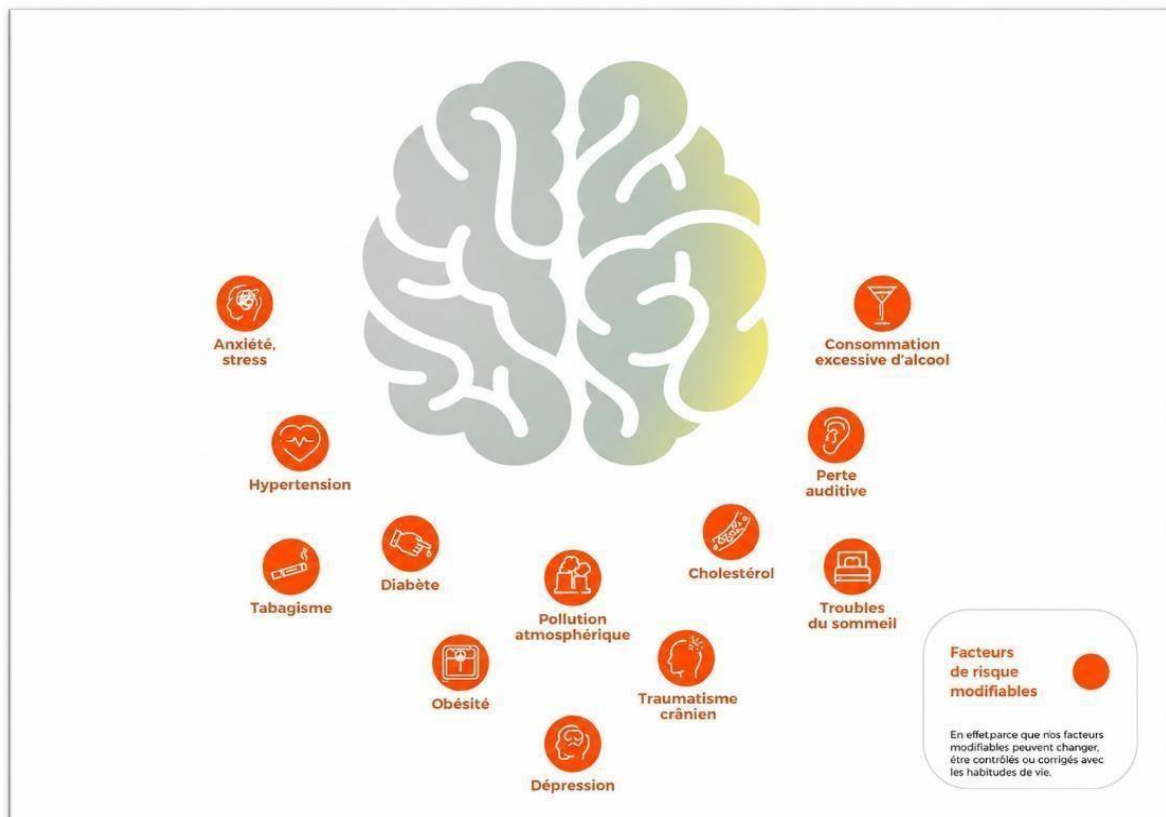


Figure 06 : Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (Livingstone *et al.*, 2020).

I.9. Facteurs protecteurs

Certains éléments peuvent aider à minimiser le risque de contracter la maladie d'Alzheimer ou à repousser l'émergence de ses symptômes. (Fratiglioni *et al.*, 2020). Des pratiques de vie saines, comme l'exercice régulier, l'activité cognitive et les interactions sociales, sont cruciales pour préserver les capacités cognitives. (Livingstone *et al.*, 2020). (Tableau 01).

**Tableau 01 :** Principaux facteurs protecteurs contre la maladie d'Alzheimer.

Facteur protecteur	Description	Référence
Activité Physique régulière	La pratique régulière d'une activité physique améliore la circulation cérébrale et réduit le risque de déclin cognitif et de démence.	(Iso-Markku et al.,2022)
Niveau d'éducation élevé	Un niveau d'éducation élevé augmente la réserve cognitive et peut retarder l'apparition des symptômes d'Alzheimer.	(Livingston et al., 2024)
Stimulation cognitive	Les activités intellectuelles comme la lecture, les jeux de réflexion et L'apprentissage stimulent les connexions neuronales et protègent contre la décline cognitif.	(Livingston et al.,2024)
Interaction sociale	Les relations sociales régulière contribuent à maintenir l'activité cognitive et diminue le risque de démence.	(Jobin, B. 2025).
Contrôle de la pression artérielle	Le maintien d'une pression artérielle normale protège les vaisseaux cérébraux et réduit le risque de démence.	(Testai et al.,2024)
Alimentation saine régime méditerranéenne	Une alimentation riche en fruits, légumes, poisson et acide gras insaturé et associée à une meilleure santé cérébrale.	(Pointer, U.2025)
Activité cognitive et sociale tous longue de la vie	Le maintien d'activités mentales et sociale et régulière aide à réduire le risque de déclin cognitif et protégé contre la maladie d'Alzheimer.	(Livingston et al.,2024)



I.10. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur une démarche clinique rigoureuse et multimodale, articulée autour de l'analyse des antécédents médicaux, de l'évaluation neuropsychologique et de l'exclusion méthodique des étiologies alternatives susceptibles d'expliquer les troubles cognitifs (**Jack Jr et al., 2024**). Les évaluations cognitives standardisées permettent de quantifier de manière structurée les performances mnésiques, langagières et les capacités de raisonnement, afin d'objectiver un profil de déficience compatible avec une démence de type Alzheimer (**Frisoni et al., 2024**). Par ailleurs, les techniques d'imagerie cérébrale, notamment l'IRM et la TEP, sont utilisées pour mettre en évidence des marqueurs neuroanatomiques et moléculaires caractéristiques, tels que l'atrophie de l'hippocampe et les dépôts amyloïdes typiques de cette pathologie (**Allegri et al., 2024**). Enfin, l'identification de biomarqueurs biologiques dans le liquide céphalorachidien ou dans le sang, notamment les protéines β -amyloïde et Tau, améliore considérablement la spécificité et la fiabilité du diagnostic, contribuant ainsi à une confirmation plus robuste de la maladie (**Khalil et al., 2024**).

I.11. Traitements et prise en charge

I.11.1. Traitement pharmacologique

L'objectif principal du traitement de la maladie d'Alzheimer est de ralentir la progression des Symptômes tout en optimisant la qualité de vie des patients (**Cummings et al., 2024**).

Dans cette perspective, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont généralement utilisés dans les formes légères à modérées afin de soutenir et d'améliorer les performances cognitives (**Gruffydd-Jones et al., 2024**), tandis que la mélanine est prescrite aux stades plus avancés pour atténuer les troubles cognitifs et comportementaux (**Wieland, L. S., 2024**).

Par ailleurs, les traitements récents ciblant l'amyloïdose pourraient contribuer à ralentir l'évolution de la maladie lorsqu'elle est diagnostiquée à un stade précoce (**Perera et al., 2026**).

Enfin, les approches non pharmacologiques, notamment la stimulation cognitive et l'activité physique, demeurent des éléments fondamentaux d'une prise en charge globale (**Livingston et al., 2024**).

I.11.1.1. Anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques constituent une classe thérapeutique majeure dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, en particulier dans les formes légères à modérées.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, agissent en réduisant la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel aux



Processus de mémoire, d'attention et de cognition. Ils augmentent ainsi la disponibilité synaptique de l'acétylcholine au niveau cérébral (**Cummings et al., 2024**).

Sur le plan clinique, ces médicaments sont généralement associés à une amélioration modeste mais significative de certaines fonctions cognitives, notamment la mémoire et l'attention, ainsi qu'au maintien de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, ce qui peut retarder la perte fonctionnelle (**Sodiya et al., 2025**).

I.11.1.2. Anti-glutamatergiques

La mémantine agit comme un antagoniste des récepteurs NMDA, ce qui permet de réduire l'excitotoxicité induite par le glutamate au niveau cérébral (**Kuns et al., 2024**).

En modulant cette voie excitatrice, elle contribue à limiter les dommages neuronaux associés à une stimulation glutamatergique excessive. Elle est principalement prescrite dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer afin de ralentir la progression du déclin cognitif et d'atténuer les troubles comportementaux associés (**Cummings et al., 2024**).

I.11.2 Traitements naturels

I.11.2.1. Les plantes médicinales

Les plantes médicinales sont riches en composés bioactifs possédant des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices, ce qui leur confère un intérêt thérapeutique important dans de nombreuses maladies (**Ahmed et al., 2025 ; Kumar et al., 2025**).

Les recherches récentes confirment leur rôle potentiel dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif et diverses maladies chroniques (**Ahmed et al., 2025**).

Exemples :

- Passiflora edulis (**Mostefa, N & Djebli, N et al., 2024**).
- Hypericum thymbrifolium (**Zerrouki, K., & Djebli, N et al., 2021**).
- Curcuma longa (**Douichene, S., & Djebli, N et al., 2012**).



I.11.2.2. Les produits de la ruche

I.11.2.2.1. Miel

Le miel présente un potentiel thérapeutique intéressant grâce à ses propriétés neuroprotectrices susceptibles de contribuer au ralentissement de la neurodégénérescence observée dans la maladie d'Alzheimer (**Navarro-Hortal et al., 2025**).

Ses composés bioactifs pourraient agir en diminuant le stress oxydatif, en réduisant l'inflammation neuronale et en limitant la toxicité du peptide β -amyloïde, un facteur clé de la physiopathologie de la maladie (**Navarro-Hortal et al., 2025**).

Les principaux constituants actifs du miel, notamment les flavonoïdes, les polyphénols et les acides phénoliques, sont reconnus pour leurs effets antioxydants et neuroprotecteurs (**Wilczyńska A. & Żak N., 2024**).

I.11.2.2.2. Gelée royale

La gelée royale est étudiée comme complément thérapeutique potentiel pour améliorer les fonctions cognitives et exercer une action neuroprotectrice dans les maladies neurodégénératives (**Zhu et al., 2025**).

Elle pourrait réduire l'inflammation cérébrale, le stress oxydatif et la toxicité induite par le peptide β -amyloïde, tout en favorisant la survie et la régénération neuronales (**El-Sayed et al., 2014**).

Ces effets sont principalement attribués à plusieurs composés bioactifs, notamment l'acide 10-hydroxy-2-décénoïque (10-HDA), ainsi qu'aux peptides et protéines majeurs de la gelée royale (**Gasbarri C. & Angelini G., 2025 ; Djebli et al., 2026**).

I.11.2.2.3. Propolis

La propolis est une substance naturelle particulièrement riche en composés phénoliques, associés à des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Elle constitue ainsi une stratégie complémentaire non pharmacologique prometteuse.

En effet, des études récentes suggèrent qu'elle pourrait contribuer à atténuer le déclin cognitif et exercer un effet neuroprotecteur dans les modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer (**Inagaki et al., 2024 ; Djebli et al., 2024**).

Chapitre II

Propolis



II.1. Généralités

Au fil des siècles, les produits de la ruche ont été utilisés par l'homme pour traiter et prévenir diverses maladies (**Weis et al., 2022**). L'utilisation médicale des produits de l'abeille est connue sous le nom d'apithérapie (**Senel et al., 2018**). Elle représente une pratique médicale très ancienne et constitue l'un des principaux domaines d'utilisation des produits de la ruche. Cette approche thérapeutique englobe un large éventail de traitements naturels à base de produits apicoles, appliqués selon différentes modalités, et elle est considérée comme une forme complémentaire et traditionnelle de médecine au cours des dernières décennies (**Kolayli et al., 2020**). Ces produits sont particulièrement précieux en raison de leurs propriétés médicinales uniques (**Habryka et al., 2016**). Les abeilles produisent de nombreuses substances contenant des composés bioactifs (**Weis et al., 2022**). Selon le Dr Stefan Stangaciu, rédacteur en chef de l'Association internationale des apiculteurs, l'apithérapie est définie comme « l'art et la science du traitement et de la guérison holistique de l'humanité et du règne animal à travers l'abeille et ses produits » (**Hellner et al., 2008**). Les données scientifiques indiquent que l'apithérapie joue un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre homéostatique et le renforcement du système immunitaire. Ce traitement a démontré des effets positifs dans plusieurs domaines, notamment l'inflammation, la gestion de la douleur, la cicatrisation et les maladies cutanées (**Sarman et al., 2024**). L'histoire de l'utilisation des abeilles et de leurs produits à des fins médicales remonte à plusieurs milliers d'années (**Zhu et al., 2008**). Les origines exactes de l'apithérapie demeurent toutefois imprécises. Selon Rose (1994), cette pratique remonterait à l'Égypte et à la Grèce antiques, tandis qu'en Chine, elle est utilisée depuis plus de 3 000 à 5 000 ans. Dans les archives anciennes de l'Inde et de l'Égypte, il est mentionné que le miel était utilisé pour favoriser la cicatrisation des plaies (**El-Didamony et al., 2024**). Les propriétés curatives et les bienfaits nutritionnels des produits de la ruche sont également mentionnés dans plusieurs textes religieux, notamment le Veda, la Bible et le Coran (**Münstedt et al., 2009**). Plus récemment, les produits de la ruche ont été intégrés à la pratique médicale moderne, dont l'objectif principal est la prévention et le traitement des maladies. Parmi les approches de médecine complémentaire et alternative (CAM), certains compléments alimentaires ont montré des effets bénéfiques significatifs dans la prévention de plusieurs maladies courantes (**Trumbeckaite et al., 2015**). Les études suggèrent que divers produits de la ruche favorisent la guérison en améliorant la circulation sanguine, en réduisant l'inflammation et en stimulant une réponse immunitaire saine (**Selamoglu et al., 2019**). Ils pourraient également contribuer à la prise en charge de pathologies graves telles que le cancer et les accidents vasculaires cérébraux (AVC).



Bien qu'il n'existe pas encore suffisamment de preuves scientifiques pour confirmer l'ensemble des affirmations avancées par les apis thérapeutes, l'apithérapie demeure l'un des domaines les plus importants de la médecine complémentaire et alternative (Stângaciu, 2015).

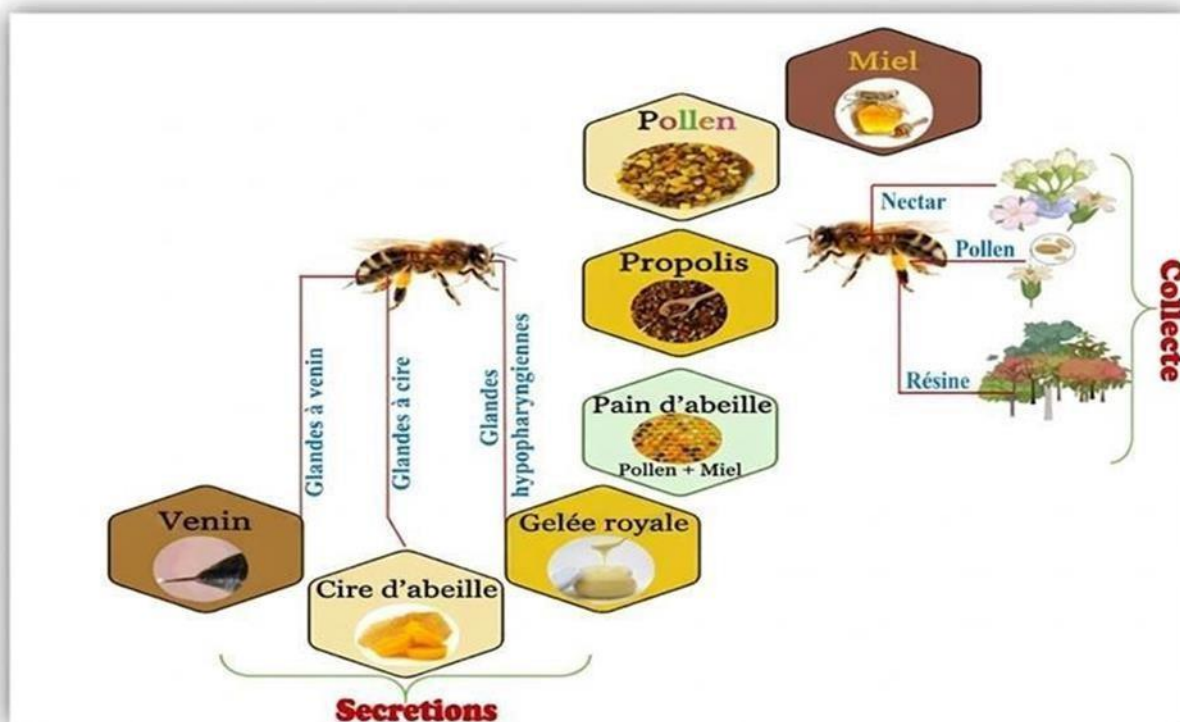


Figure 07 : l'origine des produits d'abeilles. (El-Didamony et al., 2024).

II.2. La propolis

La propolis, substance résineuse produite par les abeilles à partir de diverses sources végétales, est utilisée depuis des milliers d'années en médecine traditionnelle à travers le monde pour de nombreuses applications (Hossain et al., 2022). Le terme « propolis » est d'origine grecque, dérivé de *pro* (« en défense de ») et *polis* (« cité » ou « ville ») ; dans le contexte apicole, il signifie « défense de la ruche » (Alghutaimel et al., 2024). Les abeilles récoltent des résines provenant de différentes parties des plantes, notamment les fleurs, les bourgeons foliaires, les exsudats, les résines, les gommes et les mucilages, puis les mélangent à la cire d'abeille et à leurs sécrétions salivaires riches en β -glucosidase (Zulkiflee et al., 2022). Elles utilisent ensuite la propolis comme matériau de construction pour colmater les ouvertures et les fissures de la ruche, empêcher l'entrée d'intrus et maintenir des conditions aseptiques à l'intérieur de celle-ci (Kasote et al., 2022). La propolis est également connue sous le nom de « colle d'abeille », car elle est utilisée pour lisser les parois internes de la ruche (El-Sakhawy et al., 2023) et pour limiter les variations brusques de température à l'intérieur du nid (Salatino et al., 2022). Sa composition phytochimique varie en fonction de l'espèce d'abeille, de l'origine géographique, de la source botanique ainsi que



des conditions environnementales (Zullkiflee *et al.*, 2022). Elle est également influencée par le climat, la saison de production et la méthode de récolte utilisée, notamment par la structure du piège à propolis (Kiziltas *et al.*, 2021). Sept principaux types de propolis ont été initialement identifiés, chacun étant associé à une source végétale et à des conditions climatiques spécifiques : la propolis de bouleau, la propolis verte brésilienne, la propolis rouge brésilienne, la propolis de *Clusia*, la propolis méditerranéenne, la propolis du Pacifique et la propolis de peuplier (Sarapa *et al.*, 2025). Grâce à sa richesse en composés phytochimiques, notamment en polyphénols et en flavonoïdes, la propolis possède d'importantes propriétés biologiques, incluant des activités anti-inflammatoires, antioxydantes et anticancéreuses (Martinotti *et al.*, 2025) (Figure 08).



Figure 08 : la propolis. (Saccardi., 2021)

II.3. Aperçu historique sur la propolis

L'utilisation traditionnelle de la propolis remonte à l'Antiquité. Dès 300 av. J.-C., les Égyptiens vouaient un culte aux abeilles et utilisaient la propolis dans le processus de momification. Cette substance était également bien connue des prêtres qui, à cette époque, détenaient les connaissances médicales et chimiques (Hossain *et al.*, 2022). La propolis est utilisée par l'homme depuis des millénaires. Des documents historiques attestent de son utilisation par les anciens Égyptiens, les Perses et les Romains. Les anciens Égyptiens représentaient des abeilles produisant de la propolis sur des vases et divers ornements, et employaient cette substance comme agent d'embaumement (Kuropatnicki *et al.*, 2013). Hippocrate, médecin grec considéré comme le père de la médecine moderne, reconnaissait déjà les propriétés thérapeutiques de la propolis. De même, le naturaliste



romain Pline l'Ancien a décrit, dans son célèbre ouvrage *Naturalis Historia* (*Natural History*), les propriétés de la propolis et son rôle au sein de la ruche, témoignant ainsi d'une connaissance approfondie de cette substance (Martinotti & Ranzato, 2015).

II.4. La récolte de la propolis

Il existe plusieurs méthodes de récolte de la propolis à partir des ruches. La méthode la plus simple consiste à gratter l'excès de propolis présent sur les cadres et les différentes parties de la ruche. Toutefois, cette technique permet généralement d'obtenir de faibles quantités de propolis (Anjum *et al.*, 2019). Une autre méthode consiste à utiliser un piège à propolis. Ce dispositif est généralement constitué d'une grille en plastique comportant de petites ouvertures. Pour son installation, il est nécessaire d'ouvrir la partie supérieure de la ruche et de retirer le couvre-cadres. Le piège à propolis est ensuite placé sur le dessus de la ruche, tandis que le toit est légèrement surélevé à l'aide d'un petit support, tel qu'une pierre ou un bâton. Cette ouverture permet à la lumière de pénétrer dans la ruche, ce qui incite les abeilles à combler les ouvertures du piège avec de la propolis. Une fois le piège rempli, celui-ci est placé dans un sac en plastique puis conservé au réfrigérateur ou au congélateur. Le refroidissement provoque le durcissement de la propolis, ce qui facilite considérablement sa récupération et sa récolte (Meredith *et al.*, 2025) (Figure 09).

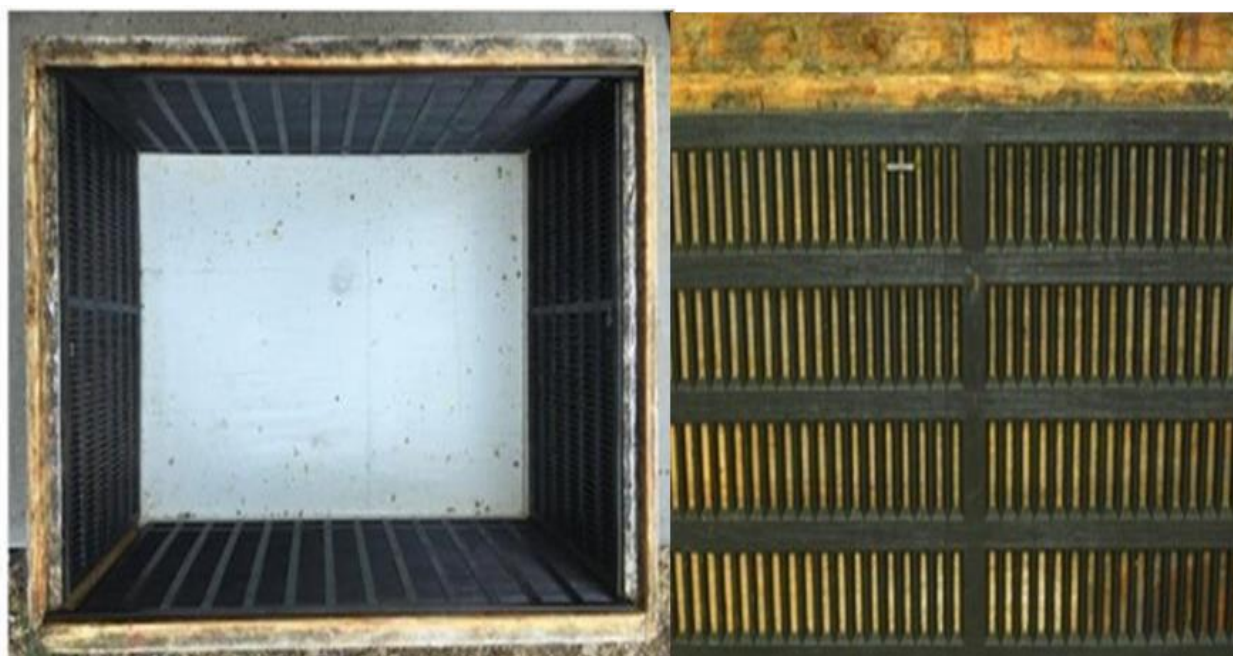


Figure 09 : boîte de piège à propolis. (Shanahan *et al.*, 2024)



II.5. Distribution à l'échelle mondiale de la propolis

L'étude de la composition chimique des échantillons de propolis provenant de différentes régions du monde a montré que cette substance présente des caractéristiques spécifiques selon son origine géographique (**Kasote et al., 2022**). En effet, il existe plusieurs types de propolis qui peuvent être classés et différenciés en fonction de leur provenance géographique (**Sarapa et al., 2025**). La distribution de la propolis à l'échelle mondiale est généralement répartie en deux grands groupes : la propolis des régions tempérées et celle des régions tropicales. Ces deux catégories se distinguent par leur composition chimique et leurs propriétés biologiques, qui varient en fonction de la flore locale, des conditions climatiques et des sources végétales disponibles (**Irigoitte et al., 2021**) (**Figure 10**).

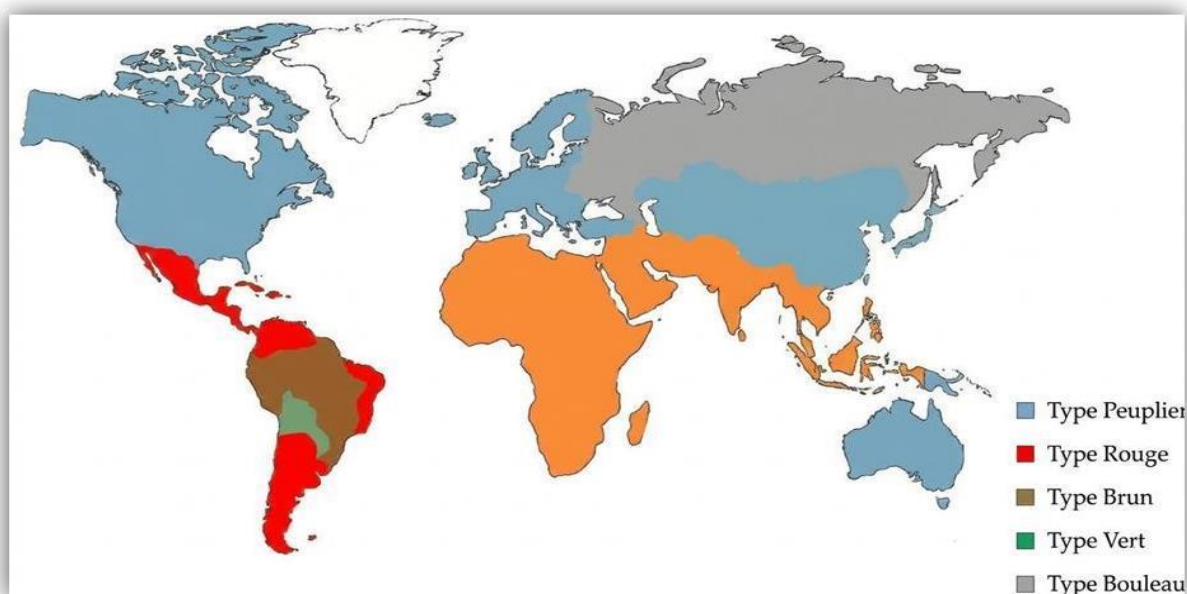


Figure 10 : distribution mondiale des principaux types de propolis. (**Pastor et al., 2025**).

II.6. Caractéristiques physico-chimiques de la propolis

La propolis possède diverses propriétés physiques et chimiques. Elle est généralement décrite comme une substance résineuse et adhésive dont la couleur et la texture sont variables. Ses caractéristiques physico-chimiques peuvent varier considérablement en fonction de son origine géographique et botanique (**Zhu et al., 2023**). Elles se présentent comme suit :

II.6.1. Caractéristiques organoleptiques

- **Couleur** : La couleur de la propolis varie du jaune au brun foncé selon la région, la saison, l'espèce d'abeille et les ressources végétales disponibles pour leur alimentation (**El-Sakhawy et al., 2024**).
- **Goût** : La propolis présente une saveur amère et résineuse (**Osés et al., 2015**).



- **Odeur** : Son odeur est fortement aromatique et dépend principalement de son origine végétale (Hossain *et al.*, 2022).

II.6.2. Caractéristiques physico-chimiques

- **Dureté** : La propolis est dure et cassante à basse température (généralement inférieure à 15 °C), mais elle devient molle et collante lorsque la température augmente (généralement au-dessus de 30 °C) (Sarapa *et al.*, 2025).
- **Point de fusion** : Le point de fusion de la propolis varie selon son origine géographique et sa source végétale. En général, la propolis fond entre 60 et 70 °C, tandis que certains types peuvent présenter un point de fusion atteignant 100 °C (Hossain *et al.*, 2022).
- **Solubilité** : La propolis est constituée d'une fraction insoluble composée de matières organiques, de tissus végétaux, de pollen et d'autres matériaux. Les constituants solubles, extraits à l'aide de solvants organiques, comprennent principalement des substances cireuses représentant environ 30 % de sa composition (Ferreira *et al.*, 2022).

II.7. Composition chimique et phytochimique

La propolis est généralement composée d'environ 50 % de résines végétales et de baumes, 30 % de cire d'abeille, 10 % d'huiles essentielles et aromatiques, 5 % de pollen et 5 % de composés organiques et minéraux (Alghutaimel *et al.*, 2024) (Figure 11).

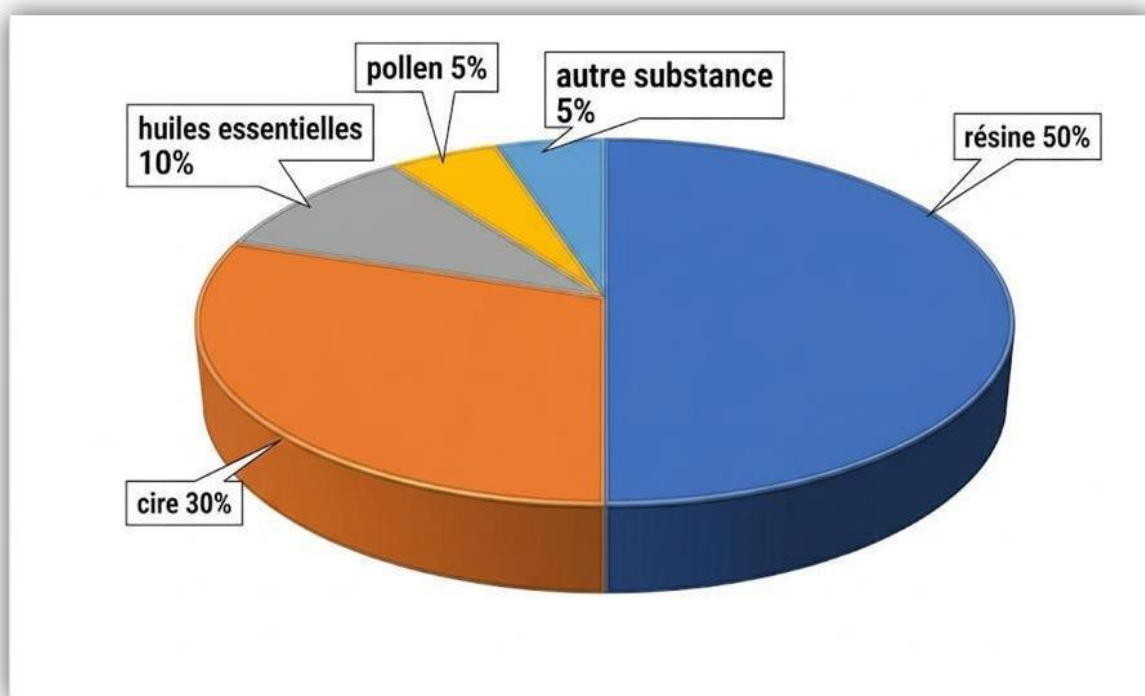


Figure 11 : les composants bruts de la propolis. (Ayad *et al.*, 2025).



II.7.1. Composition chimique

La propolis renferme également diverses vitamines contribuant à sa valeur nutritionnelle et à ses propriétés biologiques (**Altabbal et al., 2023**). En outre, elle contient de nombreuses autres substances appartenant à différentes classes de composés chimiques, notamment les acides aliphatiques et leurs esters, ainsi que divers éléments minéraux (**Liu et al., 2025**) (**Tableau 02**).

Tableau 02 : les principaux composants chimiques de la propolis. (**Liu et al., 2025**).

Composé	Composition chimique
Acides aminés	Alanine, cystine, phenylalanine, isoleucine, Lysine, glycine, histidine
Hydrocarbures aliphatiques et acides aliphatiques	Acide oléique, palmitoléique, acide palmitique, arachidonique, acide eicosénoïque, acide décanoïque, acide dodécanoïque, acide nonanoïque, acide caprylique, acide lignocérique, acide cis-13,16-docosadiénoïque, acide stéarique, acide hexadécanoïque
Sucres et les sucres alcools	D-Ribofuranose, talose, saccharose, galactitol, D-glucitol, Acide galacturonique, D-glucose, 2-O-glycerylgalactose, fructose, rhamnose, β -glucosidase, D-fructose, sucrose
Vitamines	Vitamine B1 (VB1), VB2, VB3, VB6, VC, VE
Minéraux	Zn, Fe, K, Pb, Hg, Ba, Mg, Na, B, Al, Cr, Mn, Ca, Ni, Sr, As, Cd
Enzymes	Transhydrogenase, α -amylase, β -lactamase, maltase, acid phosphatase, α -lactamase, adenosine triphosphatase, β -amylase, glucose-6- phosphatase, esterase, α -lactamase



II.7.2. Composition phytochimique

De nombreuses études ont montré que la propolis renferme une grande diversité de composés phytochimiques. Elle contient notamment des composés phénoliques, des acides phénoliques, des flavonoïdes, des cétones, des chalcones, des dihydrochalcones, des terpénoïdes, des acides aminés, des esters, des acides aromatiques ainsi que des glucides (Liu *et al.*, 2025) (Tableau 03).

Tableau 03 : les principaux composants phytochimiques de la propolis. (Liu *et al.*, 2025).

Composé	Composition phytochimique
Flavonoïdes	Tectochrysin, prokinawan, galangin, pinocembrin, chrysin, apigenin, naringenin, cearoin, pinobanksin, quercetin, kaempferide, luteolin, rutin, hispidulin, hexamethoxy flavone, macarangin, izalpinin, 7-O- prenylstrobopinin, medicarpin, garbanzol, alnustinol, homopterocarpin, kaempferol, 5-hydroxy-4',7- dimethoxyflavone, naringenin, sakuranetin,
Acides phénoliques et dérivés	2-Amino-3-methoxybenzoic acid, ferulic acid, p-coumaric acid, chlorogenic acid, gentisic acid, ellagic acid, vanilic acid, syringic acid, coumaric acid, caffeic acid phenethyl ester, pimaric acid, p- methoxybenzoic acid, gallic acid, cinnamic acid, protocatechuic acid, salicylic acid, caffeic acid, 3,4-dimethoxybenzoic acid, benzoic acid, benzyl salicylate, veratric acid, p-methoxycinnamic acid
Terpénoïdes	β -Eudesmol, nerolidol, α -pinene, β -caryophyllene, α -terpineol, 1,8- cineole, β -bisabolol, terpinen-4-ol, γ -elemene, α -ylangene, linalool, α - Bisabolol, valencene, α -bisabolol, α -amyrin, cycloartenol, lupeol, squalene, α -acetoxymetulenol, kariofilen, guaïol, guaïene, β - selinene, farnesol, glutinol, linalool, β -myrcene, isocupressic acid, eucalyptol, farnesol
Alcaloïdes	Demecolcine, papaverine, thebaine, morpholine, norlobeline, pagicerine, oreo



II.8. Propriétés pharmacologiques de la propolis

La propolis présente de multiples activités pharmacologiques, notamment des effets antimicrobiens, anti-inflammatoires, antioxydants et immunomodulateurs (**Hossain et al., 2022**). Ces propriétés biologiques ont été largement rapportées dans diverses applications biomédicales (**Balasubramaniam et al., 2025**).

✓ Activité neuroprotectrice

La propolis, substance résineuse complexe, représente une cible thérapeutique prometteuse pour la maladie d'Alzheimer et d'autres pathologies neurodégénératives (**Moriguchi et al., 2022**). En modulant des voies de signalisation impliquées dans les fonctions cognitives via les kinases CaMK (**Moni & Piran, 2020**), elle pourrait contribuer à une approche thérapeutique fondée sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) et l'augmentation des monoamines cérébrales (**Putri Hawa et al., 2022**). De plus, elle réduit l'anxiété et améliore les capacités d'apprentissage et de mémoire, suggérant ainsi un potentiel neuroprotecteur de ses extraits aqueux (**Djebli et al., 2024**).

✓ Activité antioxydante

La propolis possède une activité antioxydante importante, comme l'ont rapporté de nombreux chercheurs (**Kurek-Górecka et al., 2013**). Cette capacité antioxydante pourrait être à l'origine de plusieurs de ses effets biologiques, notamment son potentiel chimio-préventif. Les flavonoïdes présents dans la propolis sont de puissants antioxydants capables de neutraliser les radicaux libres et de protéger les membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique (**Daleprane & Abdalla, 2013**).

✓ Activité cardioprotectrice

La modulation des marqueurs des maladies cardiovasculaires par la propolis a été démontrée dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo*. Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer cet effet bénéfique, notamment la régulation du métabolisme du glucose et des lipoprotéines, la modulation de l'expression génique, la diminution de l'activité des récepteurs scavengers, la réduction des cytokines inflammatoires et du stress oxydatif, l'amélioration de la fonction endothéliale ainsi que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (**Daleprane & Abdalla, 2013**).

✓ Activité anti-inflammatoire

De manière générale, la propolis agit comme un agent anti-inflammatoire en inhibant l'activation des inflammasomes et en régulant à la baisse la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6, l'IFN- γ et le TNF- α . Elle réduit également la migration des cellules



immunitaires, notamment les macrophages et les neutrophiles, probablement en diminuant l'expression des chimiokines CXCL9 et CXCL10 (**Zulhendri et al., 2022**).

✓ **Activité antimicrobienne**

La propolis démontre une activité antimicrobienne significative, en particulier contre les souches résistantes aux antibiotiques (**Alarjanj et al., 2024**). Les échantillons de propolis testés ont montré des effets inhibiteurs sur la croissance de diverses souches bactériennes (**Bouzahouane et al., 2021**).

✓ **Activité antibactérienne**

La propolis présente une forte activité antibactérienne, particulièrement contre les bactéries Gram positives. Ses effets antibactériens ont été largement démontrés contre un large éventail d'espèces bactériennes (**Dos Santos et al., 2021**).

✓ **Activité immunomodulatrice**

Il a été rapporté que la propolis exerce des effets immunomodulateurs sur le système immunitaire. Elle est capable de moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives (**Zeng et al., 2020**). Cette activité immunomodulatrice est principalement attribuée à ses composés polyphénoliques (**Kurek-Górecka et al., 2022**).

✓ **Activité antifongique**

La propolis a montré une activité antifongique contre des isolats cliniques du genre *Candida*, en inhibant leur croissance de manière dose-dépendante (**Rivera-Yanez et al., 2022**). Elle agit également sur les facteurs de prolifération et de virulence de *Candida albicans* (**Rodriguez-Canales et al., 2023**).

✓ **Activité antivirale**

Des études récentes ont démontré que la propolis possède une activité antivirale contre un large éventail de virus, notamment les virus respiratoires, en interférant avec l'entrée virale, la réplication et la modulation des réponses immunitaires de l'hôte (**Ożarowski et al., 2023**).

✓ **Cicatrisation**

La propolis est largement reconnue pour son potentiel pharmacologique dans la guérison et la réparation de différents types de plaies (**Da Rosa et al., 2022**). Elle accélère la cicatrisation grâce à ses propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et régénératrices des tissus (**Yang et al., 2022**).

✓ **Activité antimutagène**

La propolis est riche en polyphénols et présente des propriétés antioxydantes et antimutagènes associés aux mécanismes de protection et de réparation de l'ADN (**Turan et al., 2015**).



✓ **Activité anti-allergique**

La propolis possède une activité immunomodulatrice susceptible de contribuer à la réduction des réactions allergiques et des réponses inflammatoires associées (**Forma & Bryś, 2021**). Elle agit notamment sur les mastocytes et les mécanismes impliqués dans l'inflammation allergique (**Liew *et al.*, 2022**). De plus, elle influence la signalisation des récepteurs de l'histamine impliqués dans la rhinite allergique (**Shaha *et al.*, 2018**).

✓ **Activité hépato protectrice**

La propolis exerce un effet protecteur contre l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl₄). Cet effet se traduit par une diminution de la peroxydation lipidique et par le maintien des concentrations de glutathion intracellulaire (**Khayyal, 2016**).

II.9. Utilisations de la propolis

II.9.1. Utilisation par les abeilles

- ✓ Dans la ruche, la propolis constitue une barrière protectrice contre les invasions microbiennes (**Lee *et al.*, 2021**).
- ✓ La propolis est utilisée par les abeilles pour maintenir l'hygiène de la ruche ainsi que sa stabilité structurelle (**Kurek-Górecka *et al.*, 2022**).
- ✓ Les abeilles utilisent la propolis pour tapisser les parois internes de la ruche (**Dos Santos *et al.*, 2021**).
- ✓ Les abeilles utilisent également la propolis pour limiter les variations brusques de température à l'intérieur du nid (**Salatino *et al.*, 2022**).

II.9.2. Utilisation par l'homme

✓ **En médecine**

La propolis est utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle en raison de ses propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices (**Lee *et al.*, 2021**).

✓ **Dans l'industrie cosmétique**

La propolis est largement employée dans les produits cosmétiques grâce à ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes (**Kurek-Górecka *et al.*, 2022**).

✓ **Dans l'industrie alimentaire**

La propolis est utilisée comme conservateur naturel et comme ingrédient fonctionnel dans les produits alimentaires en raison de ses propriétés antimicrobiennes et antioxydantes (**Yang *et al.*, 2021**).

Partie II
Etude expérimentale

1^{er} Chapitre

Etude *in vitro*

Matériels et méthodes



1. Extraction de la propolis

La propolis choisie comme substance thérapeutique dans l'étude de la maladie d'Alzheimer a été récoltée en juin 2025 de la région d'Alger. La propolis a été extraite par macération dans de l'éthanol à 70 % selon un rapport de 1 :10 (m/v). L'extrait a ensuite été conservé à l'abri de la lumière pendant 12 jours sous une agitation orbitale, afin de favoriser l'extraction des composés bioactifs (Svetikiene *et al.*, 2024).

Après cette période d'extraction, une filtration sous vide a été réalisée afin d'éliminer efficacement les résidus solides et d'obtenir une solution limpide. Par la suite, l'éthanol a été éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif à une température de 40 °C, afin de préserver les composés bioactifs thermosensibles.

Enfin, l'extrait a été placé dans une étuve pour éliminer l'eau résiduelle, conduisant à l'obtention d'un extrait sec destiné à des analyses ultérieures plus approfondies (Figure 12).

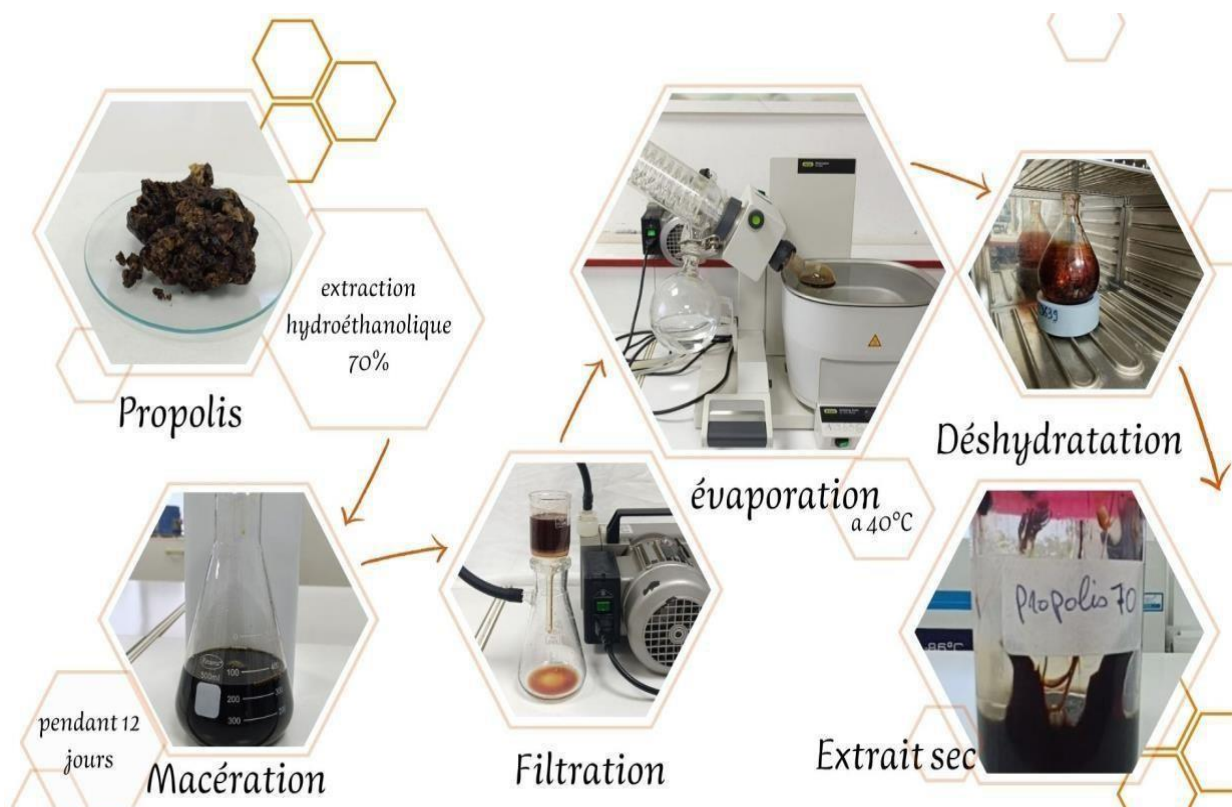


Figure 12 : organigramme du protocole expérimental d'extraction de la propolis.



1.1. Analyses phytochimiques qualitatives et quantitatives

1.1.1 Screening phytochimique qualitatif :

Le screening phytochimique constitue un ensemble de méthodes d'analyse qualitative permettant de mettre en évidence, ou au contraire d'exclure, la présence de différentes classes de métabolites secondaires au sein d'un extrait végétale. Cette approche permet d'obtenir une première estimation des propriétés biologiques et des potentialités pharmacologiques de la propolis étudiée. **(Tableau 04)**

Le criblage repose principalement sur des réactions colorimétriques, des réactions de précipitation, ainsi que sur d'autres modifications physico-chimiques observables visuellement sont ensuite interprétés selon l'intensité de la réaction.


Tableau 04 : les tests de screening phytochimiques de la propolis

Métabolites secondaire	Réactifs	Résultats attendu
Polyphénols	Mélange de 1 mL d'extrait avec 1 mL de HCl à 2%, puis ajout de quelques gouttes de FeCl ₃ à 3%	Coloration verdâtre, plus ou moins foncée → réaction positive (N'guessan et al., 2009) .
Flavonoïdes	Acétate de plomb à 10% : 1 mL + 1 mL d'extrait	Précipité jaune → réaction positive (Bhandary et al., 2012) .
Tanins (test général)	Ajout de quelques gouttes de solution aqueuse diluée dans chlorure de fer à 1% aux extraits	Apparition d'une couleur bleu-noirâtre ou verdâtre après agitation → présence des tanins (Song et al., 2010 ; Hussain et al., 2011) .
Tanins catéchique	Réactif de Stiasny : 10 mL d'échantillon + 5 mL de réactif (formol 10 mL + HCl 5 mL), puis chauffage au bain-marie à 90°C pendant 15 min	Précipité rouge → présence des tanins catéchiques (Diallo, 2005) .
Coumarines	NaOH à 10% : dissoudre 2 mL d'extrait dans 3 mL de NaOH	Formation d'une couche jaune en surface → présence des coumarines (Bruneton, 1999) .
Anthocyanes	Ajouter H ₂ SO ₄ à 10% (1 mL) à 1 mL d'extrait, puis après agitation ajouter NH ₄ OH à 10% (1 mL)	Coloration bleue → présence des anthocyanes (Diallo, 2005) .
Terpénoïdes	Test de Salkowski : mélanger 1 mL d'extrait + 1 mL de chloroforme, puis ajouter H ₂ SO ₄ concentré	Couche brun-rougeâtre à l'interphase → présence des terpénoïdes (Roopalatha et Mala, 2013) .
Saponosides	Test de la mousse : agiter 3 mL d'extrait pendant 15 s	Mousse persistante > 1 cm → présence des saponosides (Dohou et al., 2003) .
Stérols et triterpènes	Liebermann–Burchard : 0,5 mL d'anhydride acétique (C ₄ H ₆ O ₃) + 0,5 mL d'extrait, agitation puis chauffage jusqu'à ébullition	Anneau rouge-brunâtre ou violet + surnageant vert ou violet → présence des stérols et triterpènes (Roopalatha et Mala, 2013) .

Réaction fortement positive : + + +, Réaction moyennement positive : + +, Réaction faiblement positive : +,

Réaction négative : -



1.1.2 . Analyses phytochimiques quantitatives

1.1.2.1. Détermination de la teneur de polyphénols totaux (TPT)

- **Principe**

Cette méthode de dosage repose sur les propriétés du réactif de Folin-Ciocalteu, constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique de couleur jaune. En milieu alcalin, en présence de carbonate de sodium, ce mélange est réduit par les groupements hydroxyles des composés phénoliques, entraînant la formation d'un complexe bleu constitué d'oxydes de tungstène et de molybdène. L'intensité de la coloration bleue est directement proportionnelle à la concentration des composés phénoliques présents dans l'échantillon. L'absorbance du complexe formé est mesurée à une longueur d'onde de 760 nm, correspondant à son maximum d'absorption (Ribéreau-Gayon, 1968 ; Georgé *et al.*, 2005 ; Bonnaillie *et al.*, 2012).

- **Mode opératoire**

Un volume de 250 μL d'extrait ou de solution étalon a été mélangé à 1250 μL de réactif de Folin-Ciocalteu à 0,5 N, préalablement dilué dans l'eau distillée. Ensuite, 1000 μL d'une solution de carbonate de sodium à 10 % ont été ajoutés. Le mélange réactionnel a été incubé à l'obscurité pendant 2 heures. L'acide gallique a été utilisé comme standard pour l'établissement de la courbe d'étalonnage, à des concentrations comprises entre 0 et 1 mg/ml.

1.1.2.2. Détermination de la teneur en flavonoïdes totaux (TFT)

- **Principe**

L'évaluation quantitative des flavonoïdes totaux repose sur la capacité des groupements hydroxyles (OH) libres, notamment en position 5 des flavonoïdes, à former un complexe coloré avec le nitrate d'aluminium. L'intensité de la coloration du complexe aluminium-flavonoïdes est proportionnelle à la quantité de flavonoïdes présents dans l'échantillon et présente une absorbance maximale à 415 nm (Ribéreau-Gayon, 1968 ; Humidi et Istudor, 2008).

- **Mode opératoire**

Un volume de 500 μL d'extrait de propolis ou de solution étalon a été mélangé à 500 μL d'une solution de chlorure d'aluminium. Le mélange réactionnel a ensuite été incubé à l'obscurité pendant 30 minutes.

La quercétine a été utilisée comme standard pour l'établissement de la courbe d'étalonnage.



1.2. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR-ATR) de transmission/absorption

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR-ATR) est une technique analytique rapide utilisée pour caractériser les groupements fonctionnels et les principaux constituants d'un échantillon. Elle repose sur l'absorption du rayonnement infrarouge par les liaisons chimiques lorsque l'énergie du rayonnement correspond aux vibrations moléculaires, ce qui entraîne une diminution de l'intensité transmise ou réfléchi. Les bandes infrarouges actives dépendent de la géométrie et de la symétrie des molécules et peuvent être interprétées via la théorie des groupes ; ainsi, chaque substance possède un spectre d'absorption spécifique à sa composition et à sa structure. (Ibrahim H & Bouziane Y, 2014).

1.2.1. Mode opératoire général pour la spectroscopie (FTIR-ATR)

✓ Préparation de l'échantillon :

Un volume d'extrait de propolis est prélevé puis amené à température ambiante. Une faible quantité est ensuite déposée sur un support compatible avec l'analyse FTIR-ATR, généralement une surface de contact appropriée (par ex. fenêtre en cristal de sel ou de bromure), afin d'assurer une bonne interaction optique avec le faisceau infrarouge.

✓ Calibrage du spectromètre :

Avant l'acquisition, l'appareil est mis en conformité selon les réglages instrumentaux recommandés (notamment la calibration et le contrôle de l'alignement optique).

✓ Acquisition des données :

L'échantillon préparé est placé dans le système FTIR-ATR en veillant à son positionnement correct. Les paramètres d'acquisition sont ensuite ajustés, notamment la résolution spectrale, la gamme spectrale et le nombre de scans, puis la mesure est lancée afin d'enregistrer le spectre d'absorption infrarouge.

✓ Analyse des données :

Après la collecte, les données brutes sont traitées par transformation de Fourier pour obtenir le spectre FTIR. L'interprétation consiste à identifier les bandes d'absorption associées aux vibrations caractéristiques des liaisons moléculaires présentes dans la propolis. Enfin, les spectres obtenus sont comparés à des bibliothèques spectrales ou à des références documentées afin d'établir avec précision la composition chimique de l'échantillon.



✓ Interprétation des résultats :

L'interprétation des spectres FTIR-ATR repose sur l'exploitation de données bibliographiques relatives à la composition physico-chimique de la propolis. Cette démarche permet d'identifier et de caractériser les principaux groupements fonctionnels, tels que les bandes d'élongation O-H et C-H, et de mettre en évidence des signatures spectrales caractéristiques des glucides, des acides aminés ainsi que de divers métabolites bioactifs présents dans l'échantillon.

1.3. Evaluation de l'activité antioxydante

1.3.1 Test de piégeage du radical libre 2,2-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH)

- Principe

Le test au DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est largement utilisé pour évaluer l'activité antioxydante grâce à la stabilité du radical et à la simplicité de mesure spectrophotométrique. (Evenamede et al., 2017). Le DPPH présente une coloration violette et un maximum d'absorbance situé entre 515 et 518 nm. (Desmier, 2016). En présence d'un antioxydant, le radical est réduit, entraînant une diminution de l'intensité de la coloration, ce qui permet d'estimer rapidement l'activité antioxydante. (J. Garcia et al., 2012). (Figure 13)

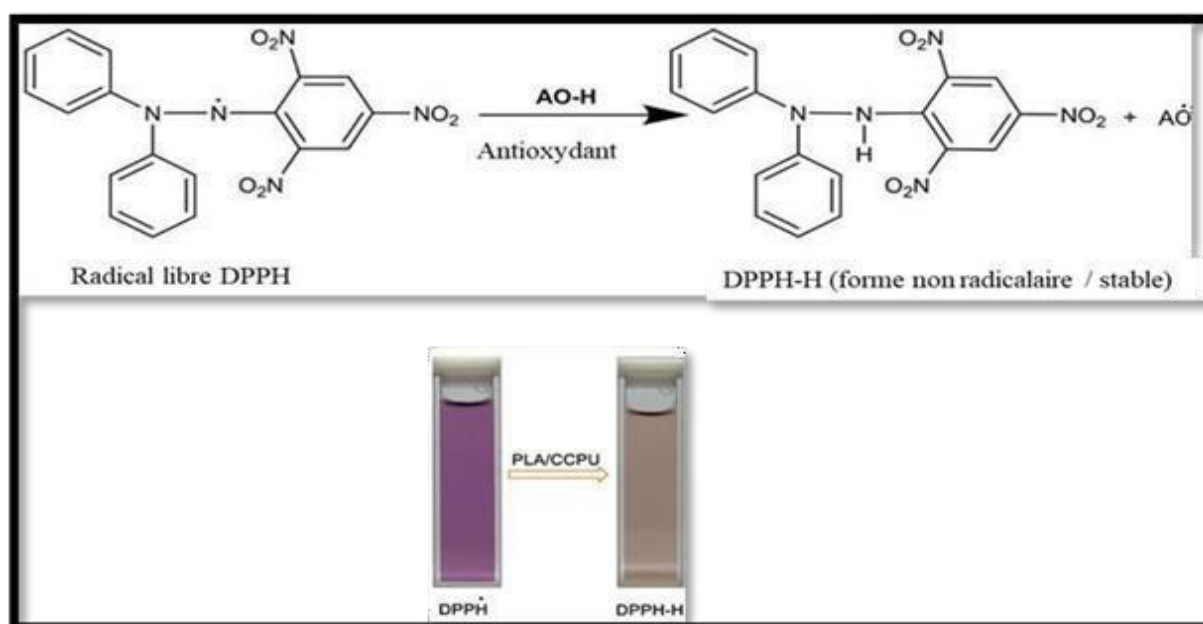


Figure 13 : Mécanisme de la réduction du radical DPPH. (Fu et al., 2023).



- **Mode opératoire**

Un volume de 50 μl d'échantillon a été additionné à 1950 μl de solution de DPPH. Le mélange a ensuite été incubé à l'obscurité pendant 30 min à température ambiante, afin de limiter toute photodégradation du radical libre. Après incubation, l'absorbance résiduelle du DPPH a été mesurée à 515 nm au moyen d'un spectrophotomètre. L'acide ascorbique a servi de standard pour établir la courbe d'étalonnage, avec des concentrations comprises jusqu'à 1 mg/ml.

1.3.2 Méthode de piégeage du radical libre ABTS L'acide 2,2'-azino-bis(3éthylbenzothiazoline-6-sulphonique)

- **Principe**

Le test ABTS repose sur la génération du radical cationique $\text{ABTS}^{\bullet+}$ par réaction avec le persulfate de potassium. Ce radical, de couleur bleu-vert, est réduit en présence d'antioxydants par transfert d'électrons ou d'atomes d'hydrogène, entraînant ainsi une diminution de l'intensité colorimétrique. L'activité antioxydante est alors évaluée selon la capacité des composés testés à réduire le radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$. Cette décoloration progressive est mesurée par spectrophotométrie à 734 nm. (Chen & Ho, 1997 ; Soni et al., 2014). (Figure 14)

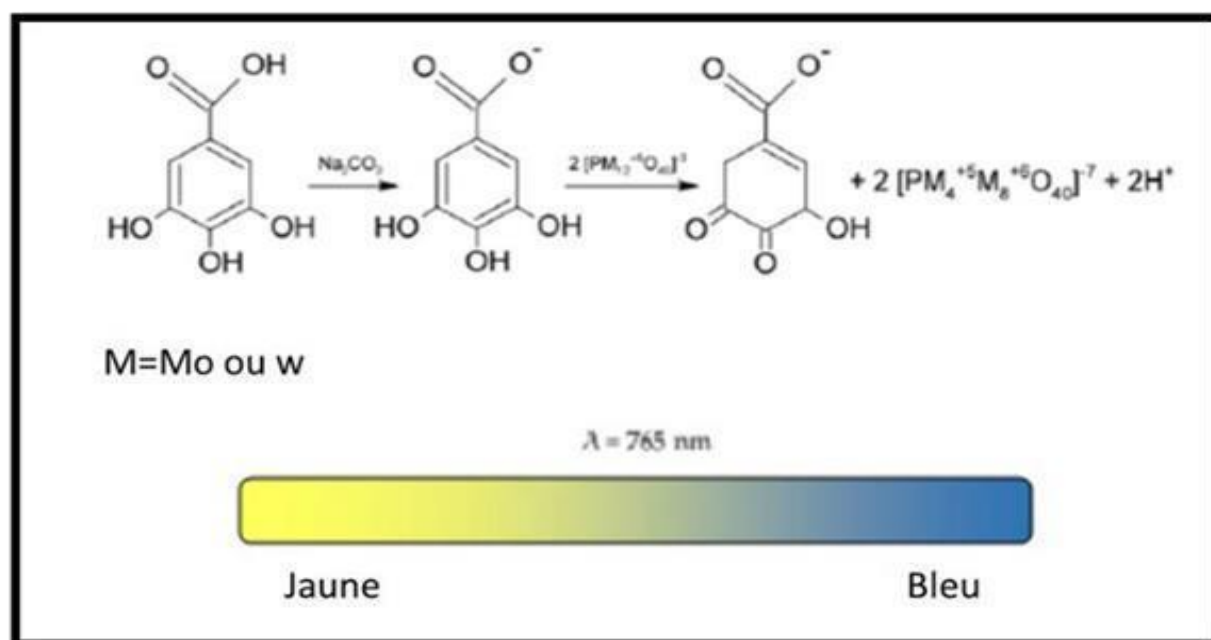


Figure 14 : Mécanisme de la réduction du radical ABTS. (Munteanu, et Apetrei., 2021).



1.3.3 . Capacité antioxydante totale (CAT)

- **Principe**

Capacité antioxydante totale (CAT) a été examinée par la méthode de phosphomolybdène de (Prieto et al., 1999). Ce test est basé sur la réduction du molybdène (VI) en molybdène (V) par l'extrait d'échantillon. Cette réduction induit, à pH acide, la formation du complexe phosphate/Mo (V) de couleur verte.

- **Mode opératoire :**

Un volume de 300 μ l de l'extrait dilué a été ajouté à 3 ml de solution de réactif (acide sulfurique 0.6M, phosphate de sodium 28 mM et molybdate d'ammonium 4mM). Les tubes ont été fermés et incubés à 95 °C pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance des solutions a été mesurée à 695 nm contre le blanc qui contient 3 ml de la solution CAT et 0.3 ml de l'eau distillée et il a été incubé dans les mêmes conditions que l'échantillon. Une courbe d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires en utilisant l'acide ascorbique comme contrôle positif. Les valeurs de la CAT sont exprimées en milligramme équivalents d'acide ascorbique par gramme de matière sèche (mg EAA/g MS).

Résultats et discussion



1. Le rendement

Rendement d'extrait hydro-éthanolique obtenu à partir de la propolis est de 17,121 g, ce qui correspond à 36,23 %. Ce rendement relativement élevé indique que la méthode d'extraction utilisée est efficace et permet une bonne récupération des composés extractibles.

2. Screening phytochimique qualitatives

L'analyse phytochimique qualitative de l'extrait de propolis a mis en évidence la présence de plusieurs métabolites secondaires biologiquement actifs. Les polyphénols et les tanins catéchiques ont présenté des réactions fortement positives, indiquant une teneur importante en composés phénoliques. Les flavonoïdes, les tanins, les terpénoïdes, les coumarines, les stérols/triterpènes et les anthocyanes ont montré des réactions moyennement positives, traduisant leur présence dans l'extrait. En revanche, les saponosides ont révélé une faible intensité de réaction, suggérant une faible concentration de ces composés. Ces résultats confirment la richesse phytochimique de l'extrait, susceptible de contribuer à ses propriétés biologiques (**Tableau 05**).

**Tableau 05** : Résultats du screening phytochimique de la propolis

Composés	Résultats
Polyphénols	+++
Flavonoïdes	+++
Tanins	+++
Tanins catéchiques	+
Coumarines	+++
Anthocyanes	-
Terpénoïdes	++
Saponosides	-
Stérols / Triterpènes	+

Fortement positive : +++ ; Moyennement positive : ++ ; Faiblement positive : + ; Négative : -

3. Dosage quantitatif des polyphénols et des flavonoïdes totaux

La quantification des polyphénols (95,238 mg EAG/g d'extrait sec) montre que l'extrait hydro-éthanolique de propolis est riche en composés phénoliques, reconnus pour leur rôle antioxydant. De plus, la teneur en flavonoïdes (24,64 mg EQ/g d'extrait sec) confirme la présence de métabolites secondaires pouvant contribuer aux activités biologiques de l'extrait, notamment à la protection contre le stress oxydatif (**Tableau 06**).

Tableau 06 : Quantification des polyphénols et des flavonoïdes de la propolis

	Polyphénols totaux mg EAG/1g ES	Flavonoïdes totaux mg EQ/1g ES
Extrait hydro- éthanolique	95,238	24,64



4. Analyse par spectroscopie infrarouge (FTIR-ATR) de l'extrait hydro éthanolique de la propolis

L'analyse par spectroscopie FTIR-ATR de l'échantillon étudié révèle la présence marquée de plusieurs groupes fonctionnels, traduisant la complexité chimique de la matrice analysée. Les résultats obtenus mettent en évidence une composition riche en métabolites secondaires et en composés organiques variés, caractérisés par des bandes d'absorption spécifiques associées aux vibrations des liaisons chimiques.

La large bande observée entre 3200 et 3600 cm^{-1} indique la présence de liaisons O–H et N–H, suggérant l'existence de composés phénoliques (flavonoïdes, tanins) et d'acides aminés. La région située autour de 3000 cm^{-1} correspond aux vibrations des liaisons C–H des chaînes aliphatiques, associées aux terpènes, aux lipides et à d'autres composés organiques.

Les bandes localisées entre 1650 et 1800 cm^{-1} , notamment aux environs de 1700 cm^{-1} , traduisent la présence de groupements carbonyles (C=O), caractéristiques des acides organiques, des esters et des flavonoïdes. La région comprise entre 1650 et 1700 cm^{-1} reflète également la présence de structures aromatiques conjuguées, confirmant l'existence de composés polyphénoliques.

Les signaux inférieurs à 600 cm^{-1} correspondent à la région d'empreinte moléculaire, révélant des vibrations complexes associées à diverses structures organiques. Globalement, ces résultats confirment la richesse de l'échantillon en polyphénols, en composés aromatiques et en molécules organiques variées, témoignant de sa grande complexité chimique (**Figure 15 ; Tableau 07**).

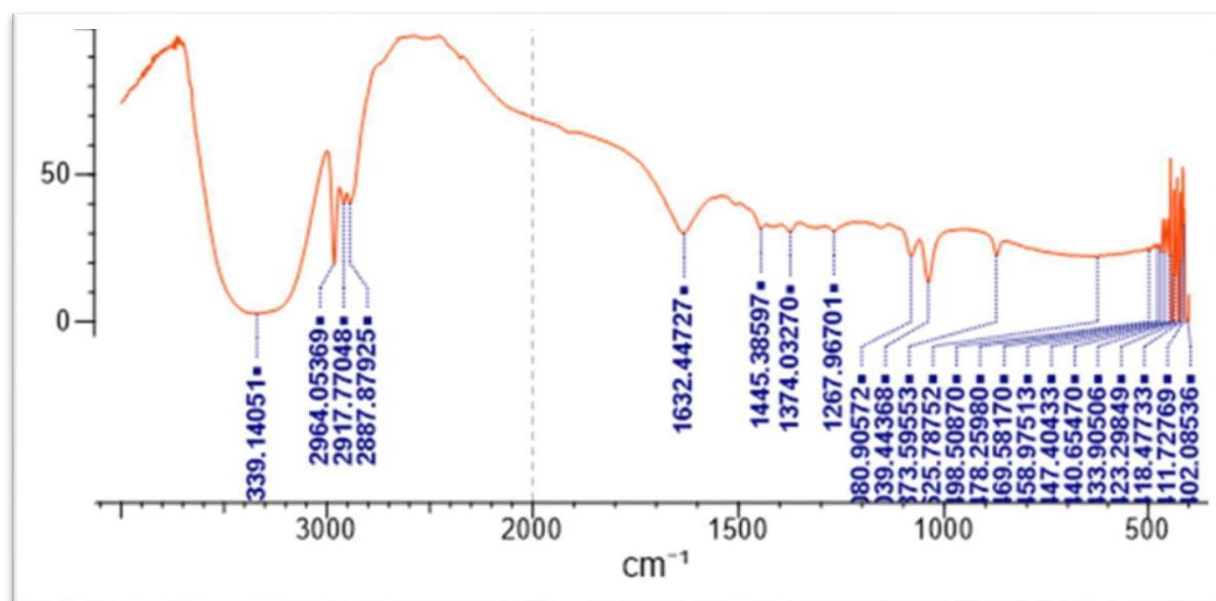


Figure 15 : Graphe FTIR-ATR de l'extrait hydro éthanolique de propolis.



Tableau 07 : Caractérisation des Groupes Fonctionnels de la propolis par Analyse FTIR- ATR

Longueur d'onde (cm ⁻¹)	Groupe fonctionnel	Interprétation chimique	Type de métabolite secondaire	Classification chimique
3200–3600	O–H (alcool/ phénol) ; N–H	Présence de liaisons O–H (ou N–H) : groupements hydroxyles et/ou amines ; typique des composés aromatiques aromatiques polyphénoliques	Flavonoïdes , tanins, acides phénoliques	Polyphénols
~3000	C–H	Vibrations C–H des groupes alkyle (méthyle/méthylène) ; chaînes aliphatiques et/ou composés aromatiques substitués	Terpènes/ Terpénoïdes , alcaloïdes, flavonoïdes	Alcane / hydrocarbure / composés organiques
1650–1800 (~1700)	C=O	Présence de groupe carbonyle (ester, acide carboxylique, ou carbonyle conjugué)	Flavonoïdes , acides organiques	Esters / acides organiques / polyphénols
1700–1650	C=C (Aromatique) / C=O conjugué	Indique un cycle aromatique et/ou un carbonyle conjugué (déplacement/extension de bande)	Flavonoïdes , alcaloïdes	Composés aromatiques / polyphénols
~600	C–H (Aromatique substitué)	Déformation/ vibration associée à des substitutions sur cycles aromatiques (empreintes du noyau aromatique)	Phénols substitués, alcaloïdes	Aromatiques substitués
< 600	Divers	Zone d'empreinte (fingerprint) : contributions multiples (liaisons variées) ; identification fine possible uniquement avec spectre complet	Tous types (selon spectre)	Identification globale (empreinte structurale)



5. Activité antioxydante

Les résultats montrent que l'extrait de propolis présente une activité antioxydante selon les trois méthodes utilisées. Dans le test DPPH, il exerce un pouvoir de piégeage des radicaux libres avec une valeur d'IC₅₀ de 0,38 mg/ml. Dans le test ABTS, il présente une capacité d'inhibition des espèces radicalaires avec une valeur d'IC₅₀ de 1,13 mg/ml, indiquant que la propolis possède une activité antioxydante dont l'intensité varie selon la méthode employée.

Par ailleurs, le test CAT met en évidence une capacité antioxydante de 757,20 mg EAA/g d'extrait sec, confirmant que l'extrait présente une activité antioxydante notable exprimée en équivalents d'acide ascorbique.

Globalement, la comparaison avec les références montre que l'extrait de propolis possède une activité antioxydante importante, avec une efficacité plus marquée dans le test DPPH que dans le test ABTS, tandis que le test CAT confirme un potentiel antioxydant élevé. Ces résultats démontrent que l'extrait de propolis constitue une source importante de composés antioxydants capables de neutraliser les espèces réactives (**Tableau 08**).

Tableau 08: Activité antioxydante de la propolis évaluée par les méthodes DPPH, ABTS et CAT

	DPPH	ABTS	CAT
IC ₅₀	0,38mg/ml	1,13mg/ml	757,20 mg EAA/g ES
IC ₅₀ (Reference)	0,10mg/ml (Acide ascorbique)	0,29mg/ml (Trolox)	



Discussion

❖ La propolis est une substance naturelle récoltée par les abeilles à partir des bourgeons et des exsudats de certaines plantes, puis mélangée à leurs sécrétions salivaires et à la cire (**Bankova et al., 2021**). La propolis est reconnue pour sa richesse en composés bioactifs, notamment les polyphénols, les flavonoïdes, les acides phénoliques et les terpènes, responsables de nombreuses propriétés biologiques telles que les activités antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices (**Anjum et al., 2019 ; Zuhendri et al., 2021**). En raison de cette composition chimique variée, la propolis suscite un intérêt croissant dans les domaines pharmaceutique, médical et cosmétique (**Shubharani et al., 2022**). Dans ce contexte, la présente étude a été réalisée afin de caractériser certaines propriétés phytochimiques et biologiques de la propolis, ainsi que d'évaluer son potentiel bioactif à travers différentes analyses expérimentales. Le rendement obtenu dans notre étude est de 36,23%, traduisant une efficacité élevée du procédé d'extraction appliquée à la propolis. Ces résultats mettent en évidence la richesse de la matrice résineuse composés extractibles, notamment les substances phénoliques, flavonoïdes et autre constituants bioactifs solubles dans le système hydro-éthanolique utilisé.

Plusieurs travaux récents ont montré que le rendement d'extraction de la propolis varie fortement selon les conditions opératoires. En effet, (**Pobiega et al., 2019**) ont rapporté un rendement beaucoup plus faible, de l'ordre de $9,71 \pm 0,76$ %, lors d'une extraction par agitation dans l'éthanol à 70 % pendant 7 jours. Cette différence importante peut s'expliquer par une durée d'extraction plus courte et un temps de contact solvant-matière moins prolongé, limitant ainsi la diffusion des composés actifs. Par ailleurs, des études plus récentes ont mis en évidence l'importance du temps et des conditions d'extraction. Ainsi, (**Cunha et al., 2020**) ont démontré que l'augmentation de la durée de macération améliore significativement le rendement jusqu'à un certain seuil, en favorisant la libération progressive des composés lipophiles et hydrophiles. Dans le même sens, (**Da Silva et al., 2021**) ont souligné que l'efficacité de l'extraction dépend fortement du temps de contact entre le solvant et la matrice, avec une augmentation notable du rendement pour des durées supérieures à 10 jours. En outre, (**Svetikienė et al., 2024**) ont confirmé que l'utilisation de l'éthanol à 70 % associée à une agitation prolongée optimise l'extraction des composés bioactifs de la propolis, notamment des polyphénols, en améliorant leur diffusion et leur solubilisation.

Ainsi, la supériorité du rendement obtenu dans notre étude peut être attribuée à plusieurs facteurs combinés, notamment la durée prolongée de l'extraction (12 jours), l'agitation pendant 72 heures, ainsi que l'utilisation d'un solvant hydro-éthanolique à 70 %, reconnu pour son efficacité dans



L'extraction des composés bioactifs. Ces conditions ont permis une meilleure rupture de la matrice résineuse de la propolis et une extraction plus complète des substances actives.

❖ Les polyphénols sont des métabolites secondaires largement présents dans la propolis et jouent un rôle central dans ses propriétés biologiques, notamment antioxydantes, antimicrobiennes et anti-inflammatoires. Ils constituent une fraction importante des composés bioactifs de la propolis, dont la composition varie en fonction de la flore et de l'origine géographique. Dans notre étude, les résultats du screening phytochimique montrent une présence très élevée des polyphénols (+++), indiquant une forte richesse de notre échantillon en composés phénoliques.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **(Teixeira et al., 2020)**, qui ont montré que la propolis brésilienne et méditerranéenne présente une forte teneur en composés phénoliques, principalement responsables de son activité antioxydante. De même, **(Przybylek et al., 2019)** ont confirmé que les polyphénols constituent les principaux marqueurs chimiques de la propolis et que leur teneur varie fortement selon l'origine botanique. Plus récemment, **(Huang et al., 2022)** ont également démontré que la richesse en polyphénols est directement corrélée au potentiel antioxydant élevé de la propolis.

Les flavonoïdes, sous-classe majeure des polyphénols, sont également fortement représentés dans notre échantillon (++), traduisant une composition bioactive importante. Cette observation est cohérente avec les travaux récents de **(Silva et al., 2021)**, qui ont montré que des flavonoïdes tels que la pinocembrine, la galangine et la chrysine figurent parmi les principaux constituants responsables des activités biologiques de la propolis. De plus, **(Castro et al., 2023)** ont confirmé que la concentration en flavonoïdes est directement liée aux effets antimicrobiens et immunomodulateurs.

L'analyse des tanins a révélé une forte présence des tanins catéchiques (+++) et une teneur modérée en tanins totaux (++), ce qui indique une contribution importante de ces composés à la composition chimique de la propolis étudiée. Ces résultats sont en accord avec ceux de **(Kurek-Górecka et al., 2020)**, qui ont rapporté la présence significative de tanins dans différentes propolis européennes ainsi que leur rôle dans l'activité antimicrobienne. Par ailleurs, **Silva et al., (2021)** ont souligné que les tanins participent activement aux effets antioxydants globaux de la propolis.

Les anthocyanes ont également été détectées dans notre échantillon (++), bien qu'elles soient moins fréquemment rapportées dans la propolis. Leur présence pourrait être liée à certaines sources végétales riches en pigments. **(Li et al., 2021)** ont montré que la diversité botanique influence



fortement la teneur en pigments phénoliques de la propolis.

Concernant les terpénoïdes, nos résultats montrent une présence modérée à élever (++), suggérant une origine florale diversifiée. Selon (**Zhang et al., 2022**), les terpénoïdes présents dans la propolis varient fortement selon les plantes sources et contribuent aux effets anti-inflammatoires et cicatrisants. Ces composés sont souvent associés à des propolis issues de zones méditerranéennes et tropicales.

Les saponosides ont été détectés en faible quantité (+), ce qui reste cohérent avec les travaux de (**Sulaiman et al., 2021**), qui indiquent que ces composés sont généralement minoritaires dans la composition chimique de la propolis. De même, les coumarines ont été détectées en faible quantité (+), ce qui correspond aux résultats de (**Graikou et al., 2019**), qui ont montré que leur présence dépend fortement de la flore locale.

L'analyse des stérols et des triterpènes a révélé une présence modérée (++), indiquant leur contribution secondaire à la composition globale. Selon (**Isidorov et al., 2020**), ces composés participent aux activités anti-inflammatoires et renforcent l'effet biologique global de la propolis. Dans l'ensemble, notre analyse met en évidence une richesse importante de la propolis en composés phénoliques, principalement les polyphénols, les flavonoïdes et les tanins. Ces résultats, comparés à ceux des études récentes, confirment que la composition chimique de la propolis dépend fortement de son origine florale, tout en mettant en évidence son potentiel biologique élevé.

❖ Les résultats obtenus dans notre étude montrent que la teneur en polyphénols totaux de l'extrait hydro-éthanolique de propolis s'élève à 95,238 mg EAG/g d'extrait sec, traduisant une richesse notable en composés phénoliques bioactifs. Ce résultat se situe dans une gamme intermédiaire par rapport aux données de la littérature utilisant la même méthode d'extraction, notamment la macération hydro-éthanolique. En effet, (**Pobiega et al., 2019**), en utilisant une extraction par agitation avec de l'éthanol aqueux à 70 %, ont rapporté des teneurs en polyphénols totaux comprises approximativement entre 70 et 120 mg EAG/g, ce qui est en accord avec nos résultats. De même, des travaux récents ont montré que les extraits hydro-éthanoliques de propolis présentent généralement des concentrations variantes entre 80 et 150 mg EAG/g, en fonction de l'origine botanique et des conditions d'extraction (**Dutra et al., 2021 ; Bittencourt et al., 2021**). D'autres études ont également confirmé une forte variabilité des teneurs phénoliques dans la propolis, pouvant atteindre des valeurs supérieures à 200 mg EAG/g dans certains échantillons particulièrement riches, ce qui souligne l'influence majeure de la flore et du solvant d'extraction sur la composition finale.

Concernant les flavonoïdes totaux, la teneur obtenue dans notre étude est de 24,64 mg EQ/g d'extrait sec. Cette valeur est comparable à celle rapportée dans plusieurs études utilisant



également la macération hydro-éthanolique. En effet, **(Pobiega et al., 2019)** ont montré que les flavonoïdes extraits par ce procédé se situent généralement entre 15 et 35 mg EQ/g, selon la durée d'extraction et la nature de la propolis. De même, **(Bittencourt et al., 2021)** ont rapporté des teneurs variantes entre 20 et 50 mg EQ/g dans des extraits hydro-éthanoliques, confirmant que les flavonoïdes constituent une fraction importante, mais secondaire, des composés phénoliques de la propolis. Ces résultats s'expliquent par le fait que l'éthanol aqueux favorise l'extraction globale des composés phénoliques, notamment les acides phénoliques, tandis que l'extraction des flavonoïdes dépend davantage de leur structure chimique et de leur affinité pour le solvant.

Globalement, les résultats obtenus mettent en évidence que la propolis étudiée est riche en composés phénoliques, avec une prédominance des polyphénols totaux. Cette richesse confirme l'efficacité de la macération hydro-éthanolique comme méthode d'extraction des composés bioactifs. Par ailleurs, la variabilité observée par rapport aux données de la littérature souligne l'influence significative de l'origine géographique, de la flore locale et des conditions d'extraction sur la composition chimique finale de la propolis. Environnante et des paramètres d'extraction sur la composition chimique de la propolis, ce qui explique les différences entre les différentes études.

- ❖ L'analyse FTIR-ATR de l'extrait de propolis a permis de mettre en évidence plusieurs bandes caractéristiques traduisant la richesse chimique de cet extrait en métabolites bioactifs, notamment les polyphénols, flavonoïde et composés aromatiques. Les spectres obtenus montrent des profils similaires à ceux rapportés dans plusieurs études récentes portant sur la caractérisation spectroscopique de la propolis.

La large bande observée entre 3200 et 3600 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation des groupements hydroxyles (O-H) et éventuellement amines (N-H). Cette bande est généralement attribuée aux composés phénoliques tels que les flavonoïdes, les tanins et les acides phénoliques. La forte intensité de cette absorption suggère une abondance similaire ont été rapportés par **(Zhang et al., 2023)**, qui ont observé une large bande autour de 3400 cm^{-1} dans des extraits hydro éthanoliques de propolis, associée aux groupement hydroxyles des flavonoïdes et des acides phénoliques. De même, **(El-Guendouz et al., 2022)** ont confirmé que cette bande constitue l'une des signatures spectrales majeures des composés antioxydants dans la propolis. La bande située autour de 3000 cm^{-1} est attribuée aux vibrations C-H des groupes méthyle et méthylène, indiquant la présence de chaînes aliphatiques et de structures aromatiques substituées. Cette absorption peut être liée à certaines terpènes, terpénoïdes ainsi qu'à des flavonoïdes possédant des substituants hydrocarbonés. Ces observations concordent avec celles rapportées par **(Bankova et al., 2021)**, qui ont mis en évidence des bandes similaires dans plusieurs échantillons de propolis d'origine botanique différente.



Les bandes comprises entre 1650 et 1800 cm^{-1} , particulièrement autour de 1700 cm^{-1} , correspondent aux vibrations des groupements carbonyles ($\text{C}=\text{O}$). Ces bandes caractéristiques de nombreux flavonoïdes et acides organiques. La présence de cette bande indique donc une richesse en composés phénoliques oxydés et dérivés et en dérivés aromatiques bioactifs. Des résultats proches ont été décrites par **(Silva-Carvalho et al.,2022)**, qui ont associé cette région cette région spectrale aux flavonoïdes et aux dérivés cinnamiques présents dans les extraits de propolis.

La région comprise entre 1700 et 1650 cm^{-1} peut également être associée aux vibrations des liaisons $\text{C}=\text{C}$ aromatiques conjuguées. Cette bande témoigne de la présence de noyaux aromatiques typiques des flavonoïdes et d'autres composés phénoliques. Selon **Przybyłek et Karpiński (2023)**, cette zone spectrale constitue un indicateur important de la structure aromatique des polyphénols présents dans la propolis.

La bande observée autour de 600 cm^{-1} correspond aux déformations hors du plan des liaisons $\text{C}-\text{H}$ aromatiques substituées. Cette région est généralement considérée comme caractéristique des cycles aromatiques substitués présents dans les composés phénoliques et certains alcaloïdes. Des observations similaires ont été rapportées par **(Ibrahim et al.,2021)** dans leur étude sur la composition chimique de la propolis par spectroscopie FTIR.

Enfin, la zone inférieure à 600 cm^{-1} représente la région d'empreinte moléculaire, caractérisée par de multiples vibrations complexes. Cette région reflète la diversité structurale des composés présents dans l'extrait de propolis. Bien que l'identification précise des molécules nécessite des analyses complémentaires, cette zone confirme la complexité chimique de la propolis et la coexistence de plusieurs familles de métabolites secondaires.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus par FTIR-ATR dans cette étude confirment que l'extrait de propolis est particulièrement riche en composés poly phénoliques et aromatiques bioactives. Les bandes observées sont en accord avec celles décrites dans plusieurs travaux récents consacrés à la caractérisation spectroscopique de la propolis, ce qui valide la composition chimique de l'extrait analysé.

- ❖ Afin de déterminer le potentiel antioxydant de notre extrait de propolis, nous avons réalisé plusieurs essais analytiques complémentaires, à savoir les tests DPPH, ABTS ainsi que l'évaluation de la capacité antioxydante totale CAT. Le test DPPH appliqué à notre extrait de propolis a donné une IC_{50} de 0.38 mg/ml. Ce résultat, bien qu'inférieur à celui du standard de référence ($\text{IC}_{50} = 0,10$ mg/ml), révèle néanmoins une activité antioxydante importante. Cette valeur reste comparable à plusieurs études récentes réalisées sur différents types de propolis.



En effet, (**Erdoğan et al.,2023**) ont rapporté une activité DPPH importante pour des extraits éthanoliques de propolis obtenus par extraction assistée par ultrasons, avec des valeurs proches de celles obtenues dans notre étude. De même, (**Paula et al., 2023**) ont montré que les extraits de propolis riches en composés phénoliques présentent généralement des valeurs d'IC₅₀ comprises entre 0,20 et 0,60 mg/ml, selon l'origine botanique et géographique des échantillons. Par ailleurs, (**Karagecili et al.,2023**) ont obtenu des valeurs plus faibles, indiquant une activité antioxydante plus élevée. Cette différence pourrait être liée à une teneur plus importante en flavonoïdes et en acides phénoliques. Les variations observées entre les études peuvent être expliquées par la diversité de la composition chimique de la propolis, influencée par l'origine florale, les conditions climatiques ainsi que les méthodes d'extraction utilisées.

Le test ABTS a révélé une valeur d'IC₅₀ de 1,13 mg/ml pour notre extrait de propolis. Bien que cette valeur soit supérieure à celle du standard de référence (0,29 mg/ml), elle confirme la capacité de notre extrait à neutraliser les radicaux libres. Nos résultats sont comparables à ceux rapportés par certaines études récentes portant sur des propolis brutes ou peu purifiées. (**Paula et al., 2023**) ont signalé une grande variabilité des activités ABTS selon les échantillons étudiés, avec des valeurs dépendant fortement de la teneur en polyphénols. De même, (**Vieira et al.,2023**) ont montré que certaines propolis brunes et vertes présentent des capacités antioxydantes modérées dans le test ABTS, similaires à celles obtenues dans notre étude. En revanche, certaines études ont rapporté des activités plus élevées, notamment pour des extraits enrichis en composés phénoliques ou obtenus par des techniques d'extraction plus performantes. Cette différence pourrait être attribuée à la diversité chimique des échantillons ainsi qu'aux variations méthodologiques entre les différentes études.

Concernant la capacité antioxydante totale (CAT), notre extrait de propolis a présenté une valeur de 757,20 mg EAA/g d'extrait sec, indiquant un pouvoir réducteur important. Cette activité confirme la richesse de la propolis en composés bioactifs capables de réduire les agents oxydants. Plusieurs études ont également rapporté des capacités antioxydantes élevées pour les extraits de propolis, particulièrement ceux riches en flavonoïdes et en acides phénoliques. **Erdoğan et al., 2023**) ont observé une capacité antioxydante totale élevée dans des extraits éthanoliques de propolis, tandis que (**Sharma et al., 2024**) ont souligné que la forte activité antioxydante de la propolis est principalement liée à la présence de composés phénoliques, responsables de ses nombreuses propriétés biologiques. Les variations observées entre les résultats rapportés dans la littérature peuvent être liées aux différences d'origine géographique, aux sources végétales ainsi qu'aux procédés d'extraction utilisés.

L'évaluation de l'activité antioxydante de notre extrait de propolis met donc en évidence une activité antioxydante notable dans les différents tests réalisés. Bien que certaines études aient



rapporté des activités plus élevées, nos résultats restent en accord avec plusieurs travaux récents portant sur des extraits naturels de propolis. Ces observations confirment que la propolis constitue une source naturelle importante de composés antioxydants et suggèrent que l'optimisation des conditions d'extraction pourrait permettre d'améliorer davantage son potentiel biologique.

2^{ème} Chapitre

Etude *in vivo*

Matériels et méthodes



1. Evaluation de l'activité neuroprotectrice de la propolis *in vivo*

1.1. Matériel animal choisi

Trente-cinq (35) rats Wistar femelles ont été inclus dans l'étude, avec un poids corporel compris entre 160 et 200 g. Les animaux ont été obtenus auprès de l'Institut Pasteur d'Alger (IPA). Avant toute expérimentation, les rats ont été acclimatés aux conditions de l'animalerie du Laboratoire de recherche en pharmacognosie et api-phytothérapie de l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.

Les rats ont été élevés dans un environnement contrôlé et standardisé, sous un cycle nycthéméral de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité, avec une température et un taux d'humidité favorable. Une alimentation standard à base de céréales ainsi que de l'eau du robinet ont été fournies *ad libitum*. (Figure 16)



Figure 16 : Rats Wistar femelle.



1.2. Test de toxicité

➤ Principe

Avant d'entreprendre les études *in vivo*, il est essentiel de réaliser un test de toxicité afin d'évaluer les effets potentiellement nocifs de la propolis étudiée. Ce test de toxicité a été réalisé conformément aux lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) (OCDE, 2008).

Il consiste à administrer l'échantillon de propolis à des rats à différentes doses lors d'une administration unique. Les rats ont ensuite été observés quotidiennement pendant une période de 14 jours. Tout changement comportemental, signe clinique anormal ou mortalité a été soigneusement enregistré au cours de cette période.

➤ Protocole

Un effectif de neuf (09) rats Wistar, présentant un poids corporel compris entre 160 et 200 g, a été réparti en trois groupes expérimentaux de trois rats chacun. Chaque groupe a reçu une dose différente de l'échantillon de propolis : 100, 200 ou 1000 mg/kg.

L'administration a été effectuée par gavage intragastrique à l'aide d'une sonde, sous forme d'une dose unique. Les trois doses de solution de propolis utilisées dans cette expérimentation étaient les suivantes (Figure 17) :

- **Lot 1 (n = 3)** : administration de la solution de propolis à la dose de 100 mg/kg par voie intragastrique.
- **Lot 2 (n = 3)** : administration de la solution de propolis à la dose de 200 mg/kg par voie intragastrique.
- **Lot 3 (n = 3)** : administration de la solution de propolis à la dose de 1000 mg/kg par voie intragastrique.



Figure 17 : Répartition des lots pour le test de toxicité



1.3. Protocole de l'évaluation de l'activité neuroprotectrice de la propolis

D'après le protocole expérimental de (Mohamed et al.,2024), cinq groupes de rats ont été répartis comme suit : un groupe témoin, un groupe modèle de la maladie d'Alzheimer, un groupe recevant un traitement de référence (rivastigmine), ainsi que deux groupes recevant un extrait de propolis à deux doses différentes (100 et 200 mg/kg).

À l'exception du groupe témoin, tous les rats ont été soumis à une induction de la maladie d'Alzheimer par injection intrapéritonéale (I.P.) de D-galactose (120 mg/kg), associée à une administration orale de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) à la dose de 100 mg/kg, (Xing et al., 2018) réalisée quotidiennement pendant 35 jours. Le traitement par la rivastigmine (1.5 mg/kg), ainsi que l'extrait de propolis (100 et 200 mg/kg), ont été administrés de manière concomitante par gavage intragastrique durant 35 jours (Tableau 09) (Figure 18).

Après 35 jours d'expérimentation, les rats ont été soumis à des tests de la mémoire et de comportement, afin de caractériser leurs performances cognitives et comportementales.

Tableau 09 : le protocole expérimental

Groupe	Traitement	Voie d'administration
Group 1 (Témoin)	Sérum physiologique	I.P. v orale (sérum physiologique)
Group 2 (Modèle Alzheimer)	D-galactose (120 mg/kg) + $AlCl_3$ (100 mg/kg)	I.P. (D-galactose) et orale ($AlCl_3$)
Group 3 (Alzheimer Traité par le Standard)	D-galactose (120 mg/kg) + $AlCl_3$ (100 mg/kg) + Rivastigmine (1.5 mg/kg)	I.P. (D-galactose) ; orale ($AlCl_3$) et gavage intra-gastrique (Rivastigmine)
Group 4 (Alzheimer Traité par la dose 1)	D-galactose (120 mg/kg) + $AlCl_3$ (100 mg/kg) + extrait de propolis (100 mg/kg)	I.P. (D-galactose) ; orale ($AlCl_3$) et gavage intra-gastrique (extrait de la propolis)
Group 5 (Alzheimer Traité par la dose 2)	D-galactose (120 mg/kg) + $AlCl_3$ (100 mg/kg) + extrait de propolis (200 mg/kg)	I.P. (D-galactose) ; orale ($AlCl_3$) et gavage intra-gastrique (extrait de la propolis)

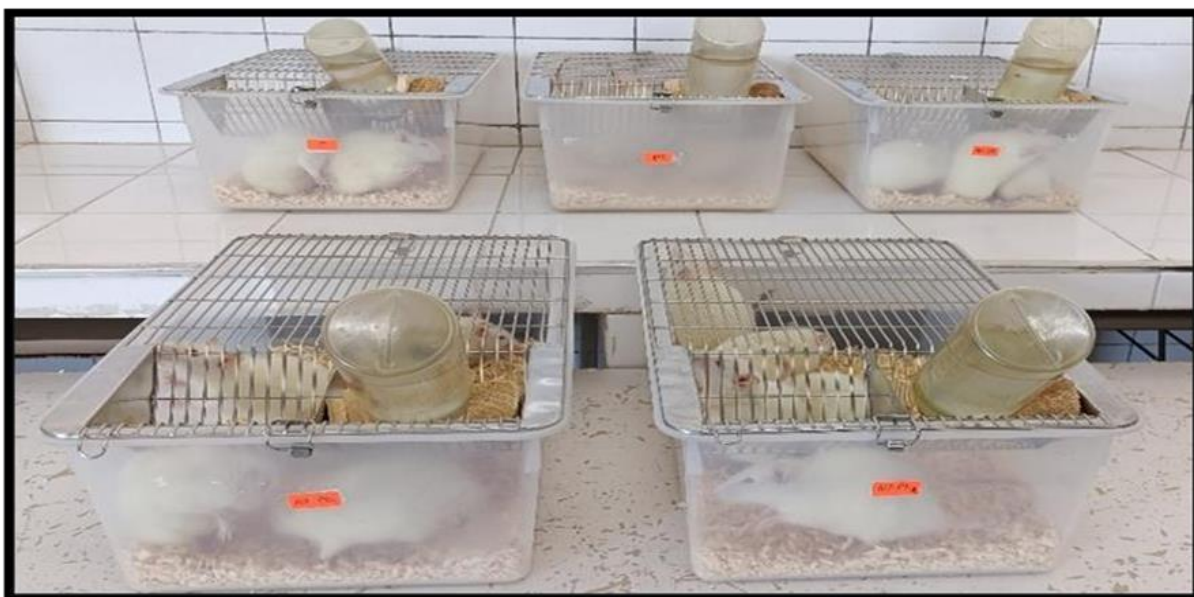


Figure 18 : répartition des lots d'expérimentation

1.4. Paramètres étudiés

1.4.1. Evolution pondérale

L'évaluation de la croissance pondérale des rats expérimentaux a été effectuée chaque semaine pendant toute la durée de l'expérimentation (5 semaines) et jusqu'au jour du sacrifice, a permis de calculer le gain du poids corporal (1)

Le poids du cerveau disséqué de chaque rat a été mesuré après le sacrifice afin de calculer le poids relatif de cerveau selon la formule suivante (2)

$$\text{Gain de poids (g)} = P_{j35} - P_{j0} \quad (1)$$

$$\text{Poids relatif du cerveau (g/100 g PC)} = \frac{\text{Poids du cerveau (g)}}{\text{Poids corporal total (g)}} \times 100 \quad (2)$$

1.4.2. Consommation de solution

La consommation de la solution par chaque groupe de rats a été évaluée hebdomadairement pendant toute la durée de l'expérimentation (35 jours).



1.4.3. Les tests neurologiques

Pour l'évaluation des fonctions cognitives chez les rats, on recourt fréquemment au test du labyrinthe aquatique de Morris. De plus, les évaluations du comportement fonctionnel jouent également un rôle crucial, notamment l'évaluation de l'état comportemental (test de curiosité et test d'anxiété), car ces examens permettent de décrire les différents aspects de la performance neurologique (Zerrouki et al., 2012).

1.4.3.1. Tests de mémoire

✓ Labyrinthe radiaire à huit bras

Le labyrinthe radial à huit bras est un dispositif expositif expérimental largement utilisé pour l'étude comportement animal. Il permet d'évaluer la mémoire spatiale ainsi que la mémoire associée à des signaux motivationnels, notamment la recherche de nourriture. Ce modèle a été développé par (Wan et al., 1997). Ce dispositif est constitué d'une plateforme centrale reliée à huit bras identique, accessibles par huit ouvertures. Ces dernières peuvent être contrôlées manuellement afin d'orienter les déplacements de l'animal et d'analyser ses performances mnésiques. Il constitue ainsi un outil standardisé et pertinent pour l'étude des fonctions cognitives chez les animaux de laboratoire.

✓ Mémoire spatiale de travail (MST)

Développé par (Olton., 1981), l'évaluation des capacités de mémoire spatiale de travail chez le rat repose sur le test du labyrinthe radial à 8 bras. Au cours de l'essai, l'animal doit rechercher des aliments placés à l'extrémité de chacun des huit bras, tout en évitant de retourner vers des zones déjà explorées. Pendant la phase d'apprentissage, qui s'étend sur quatre jours, le paramètre suivi est le nombre d'erreurs, correspondant aux visites répétées d'un même bras par individus. Le cinquième jour est consacré à l'évaluation de la mémoire spatiale : les performances sont alors mesurées sur une durée de 5 minutes. Ainsi, ce protocole standardisé permet d'obtenir une mesure objective des capacités de mémorisation.

✓ Distinction de la position

Cette épreuve implique l'utilisation de six bras, en alternant ceux qui sont appâtés et ceux qui ne le sont pas. Le rat est installé sur la plateforme centrale et les six bras sont déployés successivement, trois contenant de la nourriture (bras appâté) et trois n'en contenant pas (bras non appâté). Le score étant noté chaque fois en associant le nombre de bras attirés sélectionnés par chaque rat lors de 4 sessions d'apprentissage sur période de 4 jours, le 5ème jour constitue l'épreuve. Au cours d'une séance de cinq minutes. (Wan et al., 1997 ; Lenck-Santiti et al., 2001).



✓ **Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)**

Dans cette version du labyrinthe radial, seulement deux des huit sections sont ouvertes à l'animale. Le test commence lorsque le rat est positionné au centre de l'appareil, avec les deux trajectoires d'exploration activées en même temps. Durant la période de l'apprentissage, qui s'étend sur quatre jours, on enregistre le temps que l'animale passe dans le bras où se trouve la nourriture. Finalement, le cinquième jour est dédié à l'évaluées sur une durée de 5 minute. Cette version allégée du labyrinthe radiale facilite donc l'examen des aptitudes à la mémoire spatiale chez le rat dans le cadre d'une recherche axée sur la quête de nourriture.

✓ **Labyrinthe aquatique de Morris (piscine de Morris)**

Le labyrinthe aquatique de Morris constitue l'un des paradigmes expérimentaux les plus utilisés pour l'évaluation de l'apprentissage et de la mémoire spatiale. Ce test a été développé par **Richard Morris** au début des années 1980. Il repose sur la capacité de l'animal doit élaborer et exploiter une représentation spatiale de son environnement en s'appuyant sur les indices visuels disponibles (**Seron et Van der Linden., 2014**). Deux types des tests sont généralement distingués.

✓ **Mémoire spatiale de travail (MST)**

Le rat est placé dans un récipient, contenant de l'eau tiède maintenue à 25 ° C. une plate-forme visible est installée dans la piscine, elle-même entourée de repères visuels. Le temps nécessaire à le rat pour atteindre la plate-forme est mesuré au cours de quatre essais d'apprentissage répartis sur quatre jours. Le cinquième jour constitue le test final, réalisé lors d'une session de 5 minutes.

✓ **Mémoire spatiale de référence (MSR)**

L'eau du bassin est rendue opaque par l'ajout d'un colorant non toxique afin de dissimuler la plate-forme. La latence nécessaire à le rat pour localiser cette dernière est mesurée au cours de quatre essais d'apprentissage répétés sur une période de quatre jours. Le cinquième jour est consacré à une épreuve de test, d'une de cinq minutes, permettant d'évaluer la rétention de la mémoire spatiale.



1.4.3.2 . Tests de comportement

✓ Activité locomotrice

L'animale a été placé dans un dispositif fermé, subdivisé en 16 carrés identiques numérotés de 1 à 16. Son comportement dans ce nouvel environnement a été évalué pendant une durée totale de 20 minute, répartie en quatre phases successives de 5 minutes chacune. Chaque déplacement a été comptabilisé comme un score. Un temps de repos est respecté entre chaque phase afin de permettre à l'animal d'explorer son environnement sans induire de stress susceptible d'influencer les résultats expérimentaux. **(Pittaras., 2011)**

✓ Labyrinthe en croix surélevée

Ce test est utilisé pour évaluer le comportement de type anxieux. Il consiste en un labyrinthe en croix surélevé à 50 cm du sol, composé de deux bras ouverts (non protégés) et de deux bras fermés (protégés), reliés par une plate-forme centrale. Les bras ouverts sont considérés comme plus anxiogènes pour l'animal. L'animal est placé au centre du dispositif et laissé libre d'explorer pendant 5 minutes. Le temps passé dans chaque type de bras est enregistré. Une entrée dans un bras est comptabilisée lorsque les quatre pattes de l'animal y sont engagées. Ce test permet d'évaluer le niveau d'anxiété en comparant le pourcentage de temps passé dans les bras ouverts par rapport aux bras fermés. **(Schmitt., 2018).**

✓ Curiosité (test de trous)

Le test de la planche à trous est conçu pour évaluer les comportements exploratoires du rat face à un nouvel environnement **(Boissière et Simon., 1962)**. Il permet également d'analyser les effets d'une intoxication et/ou d'un traitement sur l'activité exploratoire de l'animal. Le dispositif consiste en une plate-forme en bois, surélevée à 50 cm du sol, comportant 14 trous de 2 cm de diamètre, espacés de 5 cm. L'exploration est quantifiée en comptabilisant le nombre de trous visités par le rat sur une durée totale de 20 minutes, répartie en trois phases successives de 5 minutes chacune. Ce paramètre est utilisé comme indice de curiosité et d'activité exploratoire **(File et Wardill., 1975).**



1.5. Sacrifice des rats

Les rats ont été anesthésiés à l'aide d'éther éthylique, puis leur cerveau a été prélevé et fractionné en deux hémisphères :

- Le premier hémisphère a été fixé dans du formaldéhyde à 10 %, puis conservé en vue des analyses histologiques ;
- Le deuxième hémisphère a été préparé sous forme d'homogénat, puis conservé à -20°C afin de permettre la réalisation ultérieure d'analyses biochimiques.

1.6. Dosage tissulaire des paramètres du stress oxydant

1.6.1. Préparation de la fraction cytosolique de tissu cérébrale (homogénat)

Les tissus cérébraux ont été homogénéisés dans un tampon phosphate de potassium (0,1 M ; pH 7,4) à raison de 1 g de tissu pour 5 mL de tampon (m/v). L'homogénat obtenu a ensuite été centrifugé à 13 000 tr/min pendant 30 minutes à 4°C selon la méthode décrite par **(Kholardi, I. A et al., 2025)**. La fraction cytosolique récupérée après centrifugation a été utilisée pour le dosage des protéines totales, de la peroxydation lipidique à travers la mesure du malondialdéhyde (MDA), de l'activité de la catalase (CAT) ainsi que de la teneur en glutathion réduit (GSH).

1.6.2. Dosage des protéines tissulaires

Principe

Le dosage des protéines a été réalisé selon la méthode de **(Bradford, 1976)**. Cette technique repose sur une réaction colorimétrique entre les protéines et le bleu brillant de Coomassie (BBC). Le (BBC) se lie aux groupements amines ($-\text{NH}_2$) des protéines, formant ainsi un complexe de couleur bleu. L'intensité de cette coloration est proportionnelle au niveau d'ionisation et par conséquent, à la concentration protéique.

Mode opératoire :

50 μl de la fraction cytosolique sont ajoutés à 2 ml du réactif bleu brillant de Coomassie (BBC). Le mélange est vortex puis incubé pendant 5 minutes à température ambiante. L'absorbance est mesurée à 595 nm, en utilisant un blanc comme référence. Le sérum albumine bovine (BSA) est employée comme standard, avec une courbe d'étalonnage réalisée dans les mêmes conditions pour des concentration comprises entre 0 et 1 mg/ml. **(Bradford., 1976)**.



1.6.3. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Principe

Le taux de peroxydation lipidique est évalué par la mesure de la concentration en malondialdéhyde (MDA), qui correspond à l'un des produits finaux issus de la dégradation des acides gras polyinsaturés sous l'action des radicaux libres. Le dosage repose sur la formation, en milieu acide et à très haute température (100° C), d'un complexe coloré rose entre le TBA (acide thiobarbiturique) et le MDA. Ce complexe peut ensuite être extrait à l'aide d'un solvant organique, tel que butanol. L'absorbance est déterminée à 532 nm. (Ohkawa et al., 1979 ; Bouabid et al., 2020).

Mode opératoire :

À 0,5 ml d'homogénat tissulaire, sont ajoutés 0,5 ml d'acide trichloracétique (TCA 20%) et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA 0,67%). Le mélange est homogénéisé au vortex, puis incubé au bain-marie à 100° C pendant 15 minutes. Après refroidissement, 4 ml de n-butanol sont ajoutés. Une centrifugation est ensuite réalisée pendant 15 minute à 3 000 tour/min. le surnageant est récupéré et l'absorbance est lue à 532 nm contre un blanc.

La courbe d'étalonnage est préparée dans les mêmes conditions à partir du 1,1,3,3-tétraméthoxypropane(TPT), avec des concentrations variant de 0 à 10 nmol. Les résultats sont exprimés en nmol/g de tissu. (Draper & Hadley., 1990).

1.6.4. Dosage de la catalase cytosolique (CAT)

Principe

La catalase (CAT) catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en produisant du dioxygène (O₂) et de l'eau. L'activité enzymatique de la CAT est déterminée par spectrophotométrie à 240 nm, en suivant cinétiquement la diminution de l'absorbance au cours du temps, reflétant la dégradation du peroxyde d'hydrogène. (Aebi., 1984).

Mode opératoire

L'activité de la catalase est évaluée selon la procédure suivante, maintenue à une température de 25° C. Un mélange réactionnel de 1 ml est préparé en combinant :

- 780 µl de tampon phosphate (pH= 7,4 ; 0,1 M),
- 200 µl de peroxyde d'hydrogène (0,5 M),
- 20 µl d'homogénat.



L'absorbance est ensuite mesurée à 240 nm. Les résultats sont exprimés en mmol H₂O₂ mg de protéines, en utilisant l'équation de calcul indiquée dans les références (**Clairbone., 1985 ; Timoumi et al., 2019**).

$$CAT \text{ (mmol H}_2\text{O}_2\text{/ mn/ mg Prt)} = \frac{(\Delta Do)}{\varepsilon \times L \times Y \text{ mg de protéines}}$$

ε : coefficient d'extinction linéique molaire = 0.0436 mM.

L : Largeur de la cuve de mesure en cm = 1cm.

Y : Teneur en protéines en mg/ml.

1.6.5. Dosage du glutathion réduit

Le glutathion (GSH) constitue le thiol intracellulaire le plus abondant et est présent dans l'ensemble des cellules animales, à des concentrations pouvant atteindre le niveau millimolaire. Au sein de la cellule, il existe sous deux états redox : la forme oxydée « **GSSG** » et la forme réduite « **GSH** », qui représente la fraction majoritaire avec plus de 99% du pool total. (**Lu., 2001 ; Dickinson et Forman., 2002 ; Wu et al., 2004**).

Principe

Le dosage du glutathion réduit a été réalisé selon la méthode d'**Ellman (1959)**. Cette approche repose sur la réaction du GSH avec l'acide 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB), en milieu alcalin (pH 8—9). Le GSH provoque le clivage de la molécule de DTNB, conduisant à la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB), caractérisé par une coloration jaune. L'intensité de cette coloration est ensuite suivie par spectrophotométrie, à 412 nm.

1.7. L'étude histologique

L'étude histologique a été réalisée à la fin de l'expérimentation au sein du laboratoire de recherche de pharmacognosie et d'api-phytothérapie de l'Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem, conformément aux protocoles décrits dans le manuel de techniques d'anatomo- cytopathologie. (**Marck., 2010**). Les différentes étapes de la procédure sont présentées comme suit :

➤ Fixation

Les organes prélevés ont été fixés dans une solution de formaldéhyde à 10% fin d'assurer une conservation optimale des tissus.



➤ **Macroscopie**

L'examen macroscopique détaillé constitue une étape essentielle dans l'analyse d'une pièce opératoire. Les fragments de chaque organe ont été préparés, puis placés dans des cassettes d'inclusion. Ces dernières ont été soigneusement identifiées par un marquage sur leur bord afin d'assurer leur traçabilité.

➤ **Imprégnation (circulation)**

Cette étape consiste à assurer le durcissement adéquat des tissus par leur imprégnation dans un milieu d'inclusion rigide, leur conférant ainsi la résistance mécanique nécessaire. Elle repose sur le remplacement progressif de l'eau contenue dans les tissus par substance hydrophobe chimiquement inerte, telle que la paraffine. Pour ce faire les échantillons ont été soumis à une succession de bains permettant de réaliser cette imprégnation.

➤ **Post fixation**

1 bain de solution de formaldéhyde à 10%.

➤ **Déshydrations**

1 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure

1 bain d'éthanol à 96% durant 1 heure

1 bain d'acétone pur durant 2 heures

➤ **Substitution**

1 bain de toluène / xylène pendant 2 heures.

➤ **Imprégnation**

2 bains de paraffine à 70 ° C pendant 1 heure.

➤ **Inclusion (enrobage)**

Les fragments ont été mis sur des moules en acier, puis enrober avec la paraffine liquide à 70° C. les blocs sont ainsi préparés et conservé au congélateur à -20° C.

➤ **Microtomie**

Le microtome permet d'obtenir des coupes fines de 4 µl d'épaisseur à partir du bloc. Celles-ci sont ensuite déposées sur des lames et étalées sous une source de chaleur (plaque chauffante) afin d'éviter la formation de plis et de stries. Un séchage des lames est ensuite réalisé pour favoriser l'adhérence des coupes sur le verre. Cette étape de cuisson est effectuée dans une étuve à 58° C pendant 1 heure.



➤ **Coloration**

Il s'agit d'une étape essentielle permettant la visualisation des trois principaux constituants morphologiques des tissus (noyaux, cytoplasme et tissu conjonctif). Elle comprend plusieurs phases :

❖ **Déparaffinage**

1 bain de toluène / xylène durent 10 min.

❖ **Réhydratation**

Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol à des concentrations croissantes pour amener à l'eau.

1 bain d'éthanol à 70% durant 5min.

1 bain d'éthanol à 80% durant 5min.

❖ 1 bain d'éthanol à 96% durant 5 min.

❖ **Coloration**

Il s'agit d'une méthode bichromique reposant sur l'utilisation de deux colorants : l'hématoxyline et l'éosine. Elle a été réalisée en suivant la succession des bains suivants :

- Bain d'hématoxyline de Harris pendant 5 à 10 minutes.
- Bain d'eau acidifiée (quelques gouttes d'acide chlorhydrique), par simple immersion.
- Bain d'eau basique (eau additionnée de carbonate de lithium), par simple immersion.
- Bain d'éthanol à 96%.
- Bain d'éosine pendant 5 minutes.
- Bain d'acétone pendant 5 minutes.
- Deux bains successifs d'acétone, chacun de 5 minutes.
- Bain de xylène maintenu jusqu'au montage final.

➤ **Montage**

Cette opération consiste à fixer une lamelle couvre-objet sur la contenant la coupe à l'aide d'une résine synthétique (solution EUKITT), afin de protéger le fragment à examiner contre la dégradation chimique des colorants, susceptibles de s'oxyder à l'air, ainsi que dommages mécaniques.



➤ **Lecture microscopique :**

La lecture a été réalisée à l'aide d'un photomicroscope (OPTIKA microscope, Italie). Chaque coupe a été observée à différents grossissements, puis photographiée. Les tissus étudiés ont été analysés selon leur forme, leur morphologie et leur organisation anatomique. Toute modification, lésion ou altération cellulaire peut être mise en évidence grâce à la coloration à l'hématoxyline, qui colore les noyaux en mauve, et à l'éosine, qui colore le cytoplasme en rose clair.

1.8. Analyse statistique :

Les résultats obtenus ont été rassemblés dans des tableaux, exprimés sous forme des moyennes moyenne $\pm$ écart-type (SD) des rats expérimentaux dans le protocole *in vivo* pour chaque groupe, illustré par des histogrammes en utilisant l'office Excel 2019. La comparaison des moyennes entre les groupes des rats étudié est réalisée par l'analyse de la variance à un facteur (One-Way ANOVA) à l'aide du logiciel IBM SPSS 26, suivie du test de comparaison multiples de Tukey (Post-hoc de Tukey). La différence de moyenne est considérée comme significative lorsque $P \leq 0,05$, très significative $P \leq 0,01$, hautement significative $P \leq 0,001$.

Les groupes (ALZ-PD1, ALZ-PD2, ALZ-STD, ALZ) par rapport au groupes témoins

* : Différence significative ($P \leq 0,05$)

** : Différence très significative ($P \leq 0,01$)

*** : Différence hautement significative ($P \leq 0,001$)

Les groupes (ALZ-PD1, ALZ-PD2, ALZ-STD) par rapport au groupes modèle Alzheimer (ALZ)

: Différence significative ($P \leq 0,05$)

: Différence très significative ($P \leq 0,01$)

: Différence hautement significative ($P \leq 0,001$)

Résultats et discussion



1. Test de toxicité

À la suite de l'administration intragastrique de différentes doses de propolis (100 mg/kg, 200 mg/kg et 1000 mg/kg) et après une période d'observation de 14 jours, aucun effet indésirable n'a été observé aux doses testées. Aucune mortalité n'a été rapportée et aucun signe de toxicité n'a été mis en évidence, ce qui indique que la propolis administrée à ces concentrations ne présente pas de toxicité apparente durant la période d'étude. (**Tableau 10**)

Tableau 10 : les observations du test de toxicité au cours de 14 jours

	100 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg
L'augmentation de l'activité	—	—	—
Paralyse	—	—	—
Trouble de comportement	—	—	—
Mort	—	—	—

(-) : rien à signaler



2. Evaluation du poids corporel

Le graphe de l'évaluation pondérale durant les cinq semaines montre une augmentation progressive du poids corporel dans tous les groupes expérimentaux. Le groupe Alzheimer (ALZ), présente une évolution pondérale légèrement perturbée par rapport au groupe témoin. Les groupes traités par la Rivastigmine (ALZ-STD) et par l'extrait de propolis aux doses de 100 mg/kg (ALZ-D1) et 200 mg/kg (ALZ-D2) montrent une amélioration progressive du poids corporel, bien qu'une légère diminution transitoire soit observée chez le groupe ALZ-D2 à la deuxième semaine. Globalement, les traitements administrés semblent bien tolérés et n'ont pas entraîné d'altération majeure de l'état général des rats. (Figure 19)

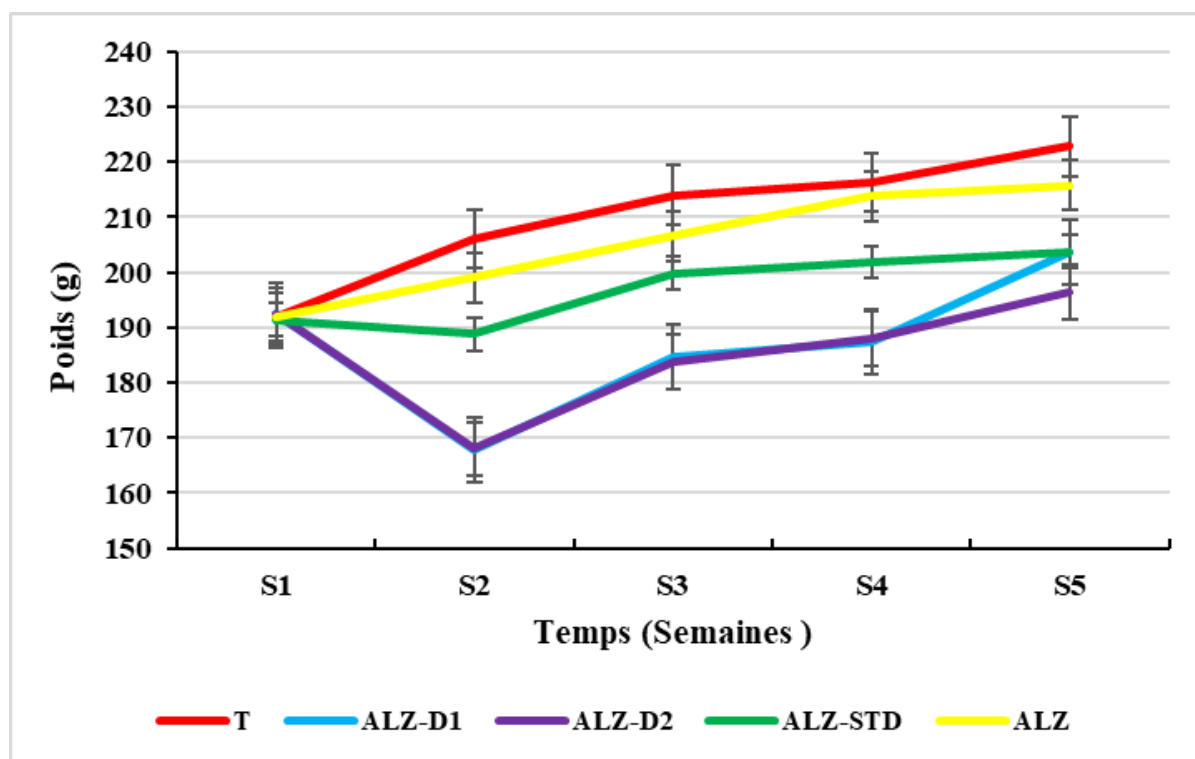


Figure 19 : Evaluation du poids corporel des rats pendant les 5 semaines d'expérimentation ; T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ- D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer.



3. Le gain du poids corporel et le poids relatif du cerveau chez les rats

Le tableau montre que les poids corporels initiaux sont homogènes dans tous les groupes expérimentaux, avec des valeurs proches de 192 g, indiquant une bonne répartition des animaux avant le début de l'étude. À la fin de l'expérimentation, le groupe témoin (T) présente le poids corporel final le plus élevé (222,8 g) ainsi que le gain pondéral le plus important (31 g), traduisant une croissance normale des animaux. Le groupe Alzheimer (ALZ), induit par le chlorure d'aluminium et le D-galactose, montre une diminution du poids corporel final (215,8 g) et du gain de poids (24 g), ce qui suggère une altération de l'état métabolique et physiologique liée à la neurodégénérescence. Les groupes traités par la Rivastigmine (ALZ-STD) et par l'extrait de propolis aux doses de 100 mg/kg (ALZ-PD1) et 200 mg/kg (ALZ-PD2) présentent des gains de poids plus faibles, particulièrement le groupe ALZ-PD2 (4 g), ce qui pourrait être associé à un effet de la dose élevée de propolis sur le métabolisme ou l'appétit des animaux. Concernant le poids du cerveau, les groupes Alzheimer et traités présentent des valeurs légèrement supérieures à celle du groupe témoin, accompagnées d'une augmentation du poids relatif du cerveau (%) qui passe de 0,93 % chez les témoins à 1,11 %, 1,10 %, 1,18 % et 1,13 % chez les groupes ALZ, STD, ALZ-PD1 et ALZ-PD2 respectivement. Cette augmentation du poids cérébral relatif pourrait refléter des modifications neuropathologies induites par le modèle expérimental d'Alzheimer, telles qu'une inflammation cérébrale, un œdème ou des altérations tissulaires, et elle est également influencée par la diminution du poids corporel observée dans les groupes traités. Globalement, ces résultats indiquent que l'induction de la maladie d'Alzheimer affecte la croissance pondérale des animaux et entraîne des modifications du poids cérébral, tandis que les traitements administrés semblent moduler partiellement ces effets. (**Tableau 11**)

Tableau 11 : Variation du poids corporel, gain du poids et le poids relatif du cerveau des rats pendant 5 semaines d'expérimentation des différents lots.

	T	ALZ-PD1	ALZ-PD2	ALZ-STD	ALZ
Poids corporel initial (g)	191.8±5.6	192.4±5.59	192.4±4.33	191.4±6.87	191.8±4.65
Poids corporel final (g)	222.8±12.25	203.6±11.86	196.4±13.68	203.8±15.33	215.8±5.89
Gain de poids corporel (g)	31±6.65	11.2±6.27	4±0.70	12.4±8.46	24±1.24
Poids du cerveau (g)	2.08±0.20	2.4±0.33	2.22±0.25	2.24±0.12	2.39±0.07
Poids du cerveau relatif (%)	0.93±0.08	1.18±0.21	1.13±0.20	1.10±0.09	1.11±0.05



4. Solution consommée

Après cinq semaines de traitement, une différence de consommation de la solution a été observée entre les groupes expérimentaux. Le groupe témoin (T) présente la consommation moyenne la plus élevée. Les groupes du modèle Alzheimer montrent une diminution de la consommation, la valeur la plus faible étant observée dans le groupe ALZ/D2. Les groupes traités par l'extrait de propolis (ALZ/D1 et ALZ/D2), ainsi que le groupe traité par la rivastigmine (ALZ/STD), présentent également des niveaux de consommation inférieurs à ceux du groupe témoin. Toutefois, la consommation du groupe ALZ/STD demeure légèrement supérieure à celle observée dans les groupes traités par la propolis. (Figure 20)

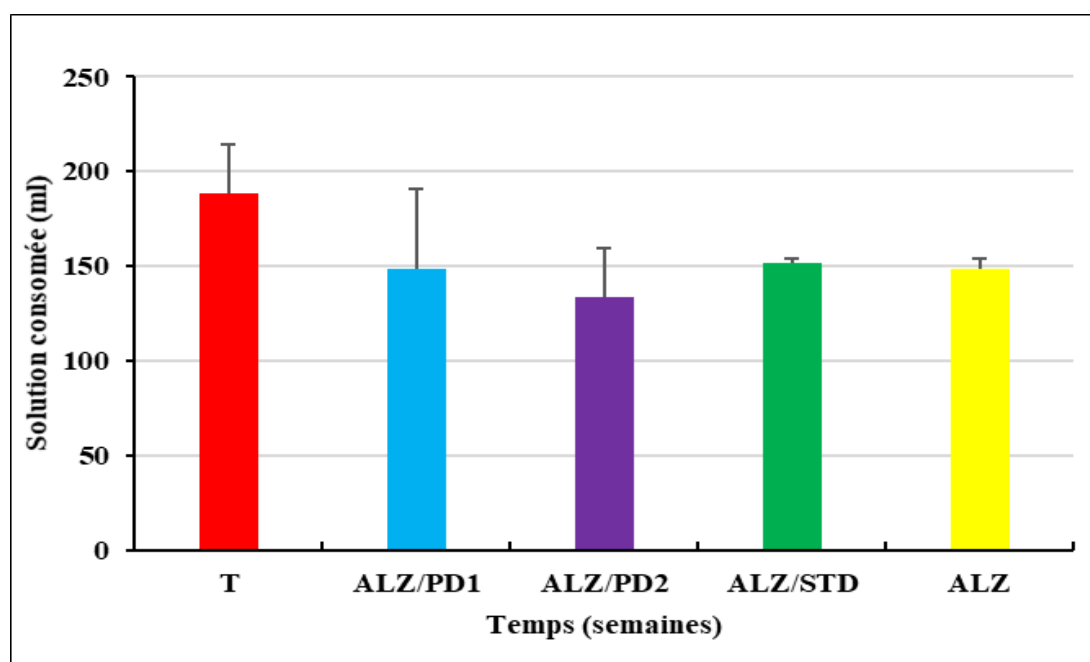


Figure 20 : Moyenne de volume de la solution consommée durant les 5 semaines expérimentales. **T :** groupe témoin. **ALZ-STD :** groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. **ALZ-D1, ALZ-D2 :** groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. **ALZ :** groupe modèle Alzheimer.

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



5. Les tests neurologiques

5.1. Les tests de mémoire

5.1.1. Labyrinthe radiaire a huit bras

5.1.1.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Pendant la période d'apprentissage (J1 à J4), les résultats du test de la mémoire spatiale de travail (MST) révèlent, chez les rats du groupe modèle Alzheimer (ALZ), une altération nette des performances, avec un score significativement plus élevé que celui du groupe témoin (T) ($P \leq 0,001$). Les groupes traités par l'extrait de propolis (ALZ-D1 et ALZ-D2), ainsi que le groupe recevant le traitement de référence (ALZ-STD), montrent une diminution progressive du score par rapport au groupe ALZ, avec des différences significatives à hautement significatives ($P < 0,05$; $P < 0,001$), traduisant une réduction des erreurs et une amélioration de la mémoire spatiale de travail. Cette amélioration est plus marquée chez le groupe ALZ-D2 que chez le groupe ALZ-D1, suggérant un effet dose-dépendant.

Lors du jour du test (**Figure B**), le groupe ALZ conserve un score significativement supérieur à celui du groupe témoin ($P \leq 0,05$), confirmant le déficit cognitif. En revanche, les groupes ALZ-D1 et ALZ-D2, et plus particulièrement le groupe ALZ-STD, présentent une diminution significative du score par rapport au groupe ALZ ($P \leq 0,001$), indiquant une amélioration significative des performances mnésiques. (**Figure 21**)

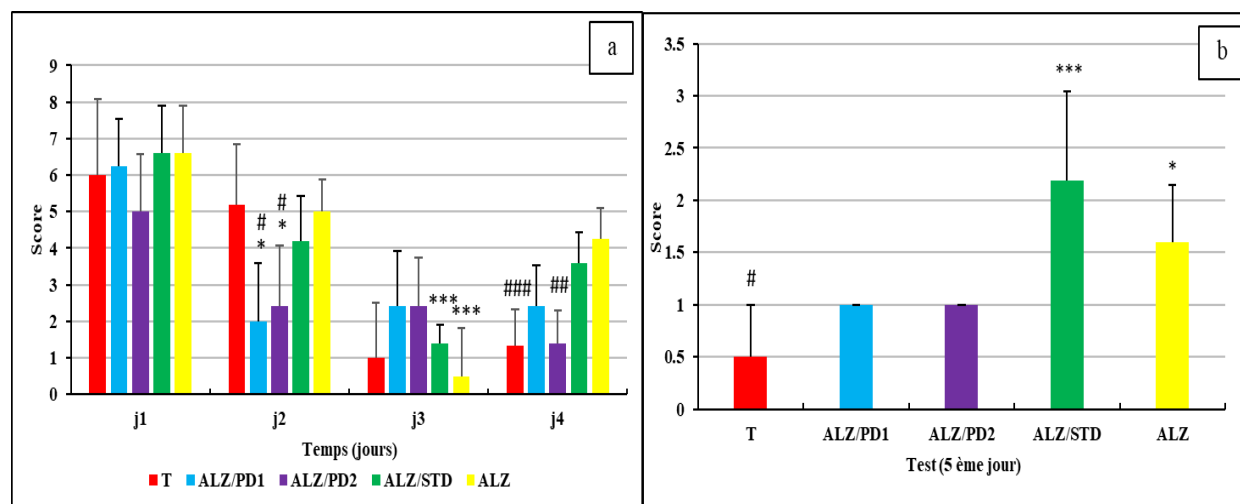


Figure 21 : a : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de travail (MST) au cours des 4 jours d'apprentissage. **b** : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de travail (MST) jour de test. T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer.

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



5.1.1.2. Distinction de position :

Lors du test de distinction de position, les résultats obtenus durant l'ensemble de la phase d'apprentissage (**Figure a**) montrent que le groupe modèle Alzheimer (ALZ) présente des scores globalement supérieurs à ceux du groupe témoin (T), avec une différence statistiquement significative ($P \leq 0,05$), traduisant une altération des fonctions mnésiques et des capacités de discrimination spatiale. Les groupes traités par la propolis (ALZ-D1 et ALZ-D2) ont affiché une diminution très significative des scores comparativement au groupe Alzheimer ($P \leq 0,01$), suggérant une réduction des erreurs de reconnaissance ainsi qu'une amélioration des performances cognitives.

Lors du jour du test (**Figure b**), le groupe ALZ a conservé le score le plus élevé, confirmant la persistance du déficit mnésique. En revanche, les groupes traités, particulièrement le groupe ALZ-D2, ont présenté une diminution significative du score par rapport au groupe ALZ ($P \leq 0,05$), indiquant un effet bénéfique de la propolis sur la préservation et la restauration des fonctions cognitives. (**Figure 22**)

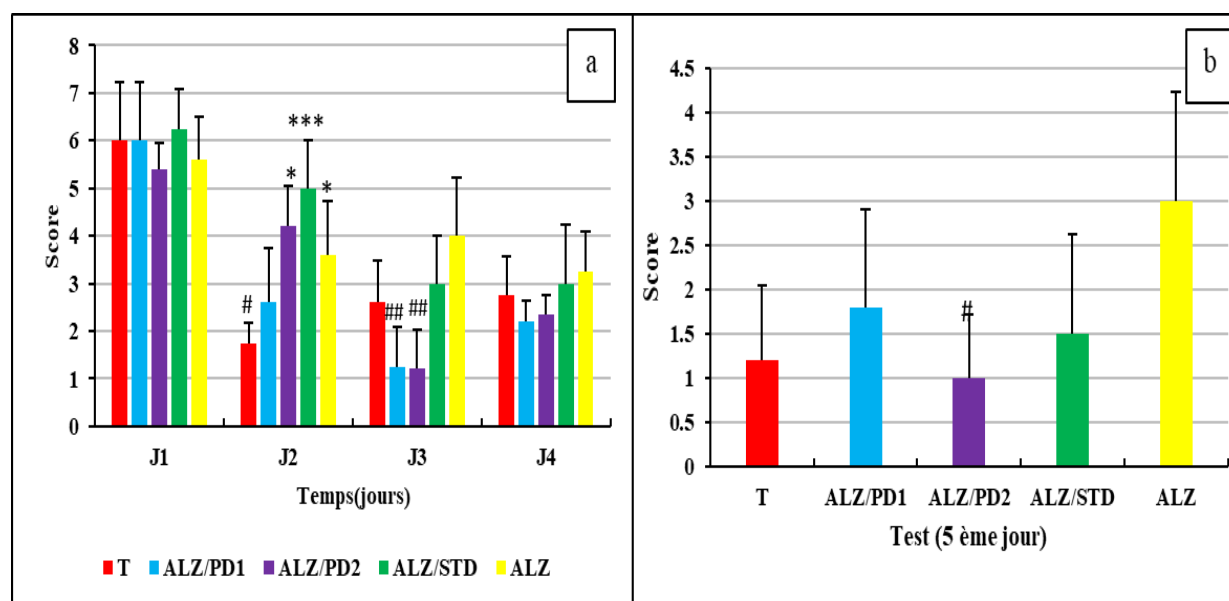


Figure 22 : a : Effet de l'extrait de propolis sur la mémoire (distinction de position) au cours les 4 jours d'apprentissage. **b :** Effet de l'extrait de propolis sur la distinction de position pendant le jour du test. T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de gelée royale à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer.

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



5.1.1.3. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Pendant la période d'apprentissage (**Figure a**), le groupe Alzheimer (ALZ) a présenté une augmentation du temps de latence par rapport au groupe témoin, traduisant une altération de la mémoire spatiale avec une différence très significative ($P \leq 0,01$). Les groupes traités par la propolis (ALZ/PD1 et ALZ/PD2) ainsi que le groupe ALZ/STD ont montré une diminution progressive du temps de latence, indiquant une amélioration des performances mnésiques. Cette amélioration, significative à hautement significative des J2 ($P \leq 0,05$; $P \leq 0,01$; $P \leq 0,001$), était plus marquée dans le groupe ALZ/PD2 que dans le groupe ALZ/PD1, suggérant un effet dose-dépendant de la propolis.

Lors du jour du test (**Figure b**), le groupe ALZ maintient des performances altérées, confirmant le déficit cognitif induit par le modèle Alzheimer comparativement au groupe témoin différence significative ($P \leq 0,05$). En revanche, les groupes traités, notamment ALZ/PD1, ALZ/PD2 et surtout ALZ/STD, présentent une amélioration significative des performances par rapport au groupe témoin ($P \leq 0,01$; $P \leq 0,001$). En revanche, les groupes traités présentent une augmentation hautement significative de ce temps comparativement au groupe ALZ ($P \leq 0,001$). (**Figure 23**).

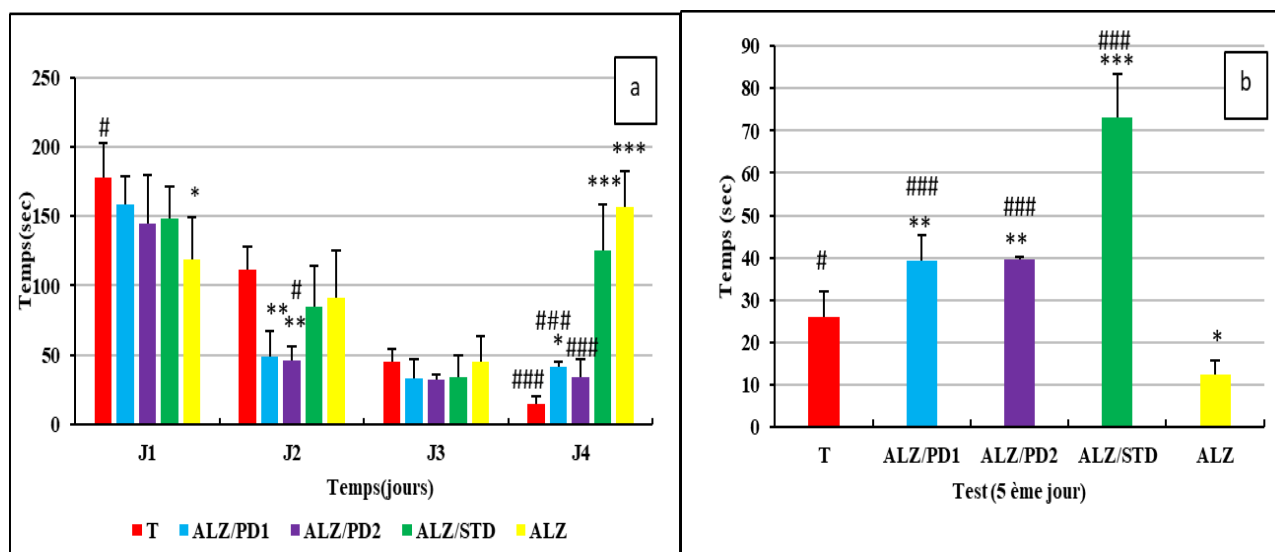


Figure 23: a : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) au cours des 4 jours d'apprentissage. b : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) jour de test. T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer.

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe modèle Alzheimer (ALZ).



5.1.2. Labyrinthe aquatique de Morris (Piscine de Morris)

5.1.2.1. Mémoire spatiale de travail (MST)

Au cours des quatre jours d'apprentissage du test de la mémoire spatiale de travail (MST), le groupe Alzheimer (ALZ) a présenté une altération des performances mnésiques par rapport au groupe témoin. À partir du deuxième jour (J2), les groupes traités par la propolis (ALZ/PD1 et ALZ/PD2), ainsi que le groupe traité par la rivastigmine (ALZ/STD), ont montré une diminution significative du temps de latence, indiquant une amélioration de la mémoire spatiale. Cette amélioration était plus marquée dans le groupe ALZ/PD2, suggérant un effet dose-dépendant de la propolis.

Lors du jour de test, le groupe ALZ a présenté le temps de latence le plus élevé, traduisant un déficit mnésique persistant. À l'inverse, les groupes traités par la propolis ainsi que le groupe ALZ/STD ont montré une réduction du temps de latence, plus marquée chez le groupe ALZ/PD2.

(Figure 24)

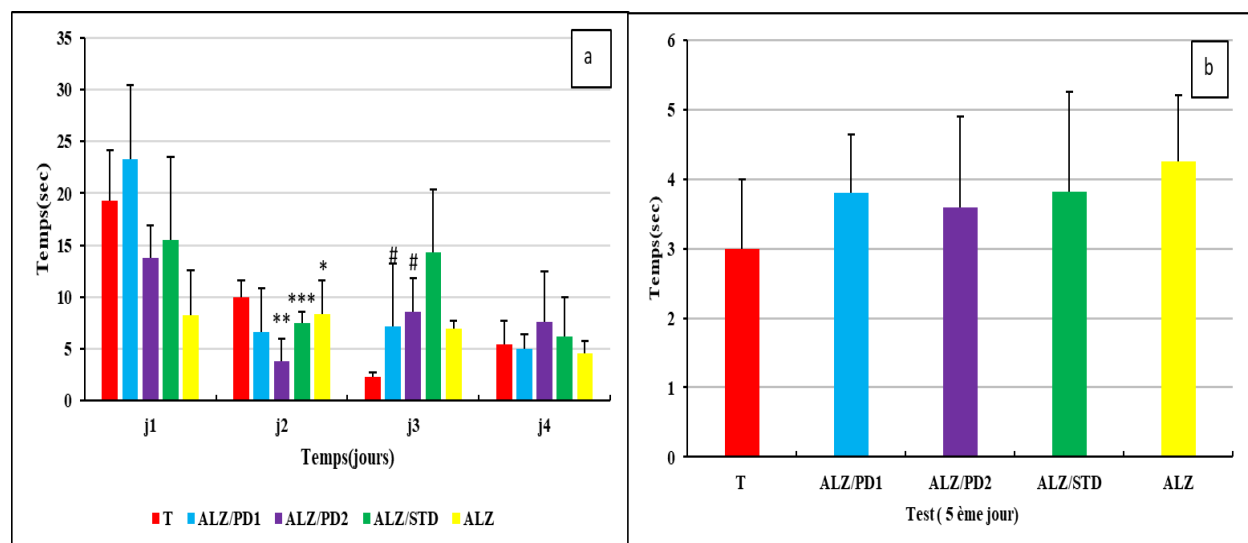


Figure 24 : a : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de travail (MST) au cours des 4 jours d'apprentissage. **b :** effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de travail (MST) jour de test. T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer.

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



5.1.2.2. Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR)

Au cours des quatre jours d'apprentissage du test de la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR), le groupe Alzheimer (ALZ) a présenté des performances mnésiques altérées par rapport au groupe témoin (T), avec des temps de latence plus élevés. En revanche, les groupes traités par la propolis (ALZ/PD1 et ALZ/PD2), ainsi que le groupe traité par la rivastigmine (ALZ/STD), ont montré une diminution progressive du temps de latence au fil des jours, traduisant une amélioration de la mémoire spatiale.

Lors du jour de test, le groupe ALZ a conservé le temps de latence le plus élevé. À l'inverse, les groupes traités par la propolis, particulièrement ALZ/PD1, ont présenté une réduction du temps de latence comparativement au groupe Alzheimer non traité. (**Figure 25**)

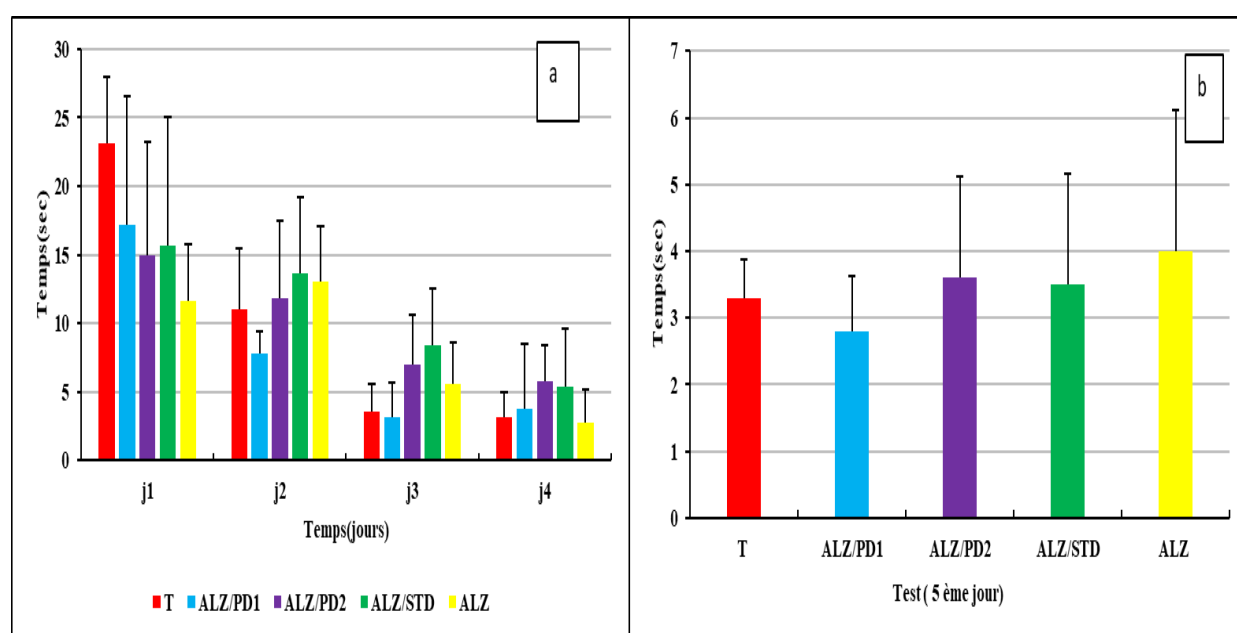


Figure 25 : a : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) au cours des 4 jours d'apprentissage. **b** : effet de l'extrait de propolis sur la Mémoire spatiale référence conditionnée (MSR) jour de test. T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5).

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



5.2. Les tests de comportement

5.2.1. Activité locomotrice

L'évaluation de l'activité locomotrice montre que le groupe Alzheimer (ALZ) présente le score le plus élevé, traduisant un état d'hyperactivité marqué par rapport au groupe témoin (T) ($P \leq 0,001$). Les groupes traités par la propolis à forte dose (ALZ-D2) et par la rivastigmine (ALZ-STD) ont présenté une diminution significative de ce score comparativement au groupe ALZ ($P \leq 0,001$), indiquant une amélioration du comportement locomoteur. En revanche, le groupe ALZ-D1 a conservé une activité locomotrice élevée, avec une différence hautement significative par rapport au groupe témoin ($P \leq 0,001$), suggérant la persistance de l'état d'hyperactivité. (Figure 26)

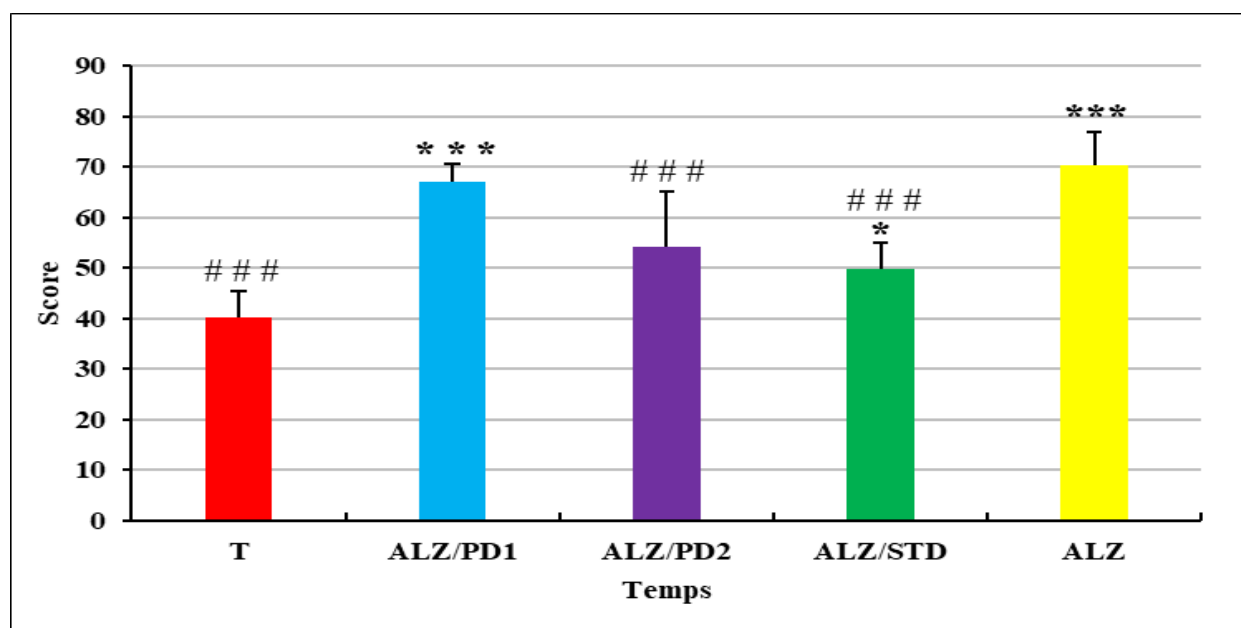


Figure 26 : effet de l'extrait de propolis sur le dysfonctionnement comportemental (test d'activité locomotrice / 4 phases). T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer. * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



5.2.2. Labyrinthe en croix surélevée

L'évaluation du dysfonctionnement comportemental montre que le groupe Alzheimer (ALZ) présente un score significativement plus élevé que le groupe témoin (T) ($P \leq 0,01$), traduisant une altération comportementale importante. Les groupes traités par la propolis (ALZ/D1 et ALZ/D2) ainsi que le groupe traité par la rivastigmine (ALZ/STD) ont montré une diminution de ce score par rapport au groupe ALZ. L'amélioration était particulièrement marquée dans le groupe ALZ/D2 ($P \leq 0,001$), dont les performances se rapprochent de celles du groupe témoin, suggérant un effet dose-dépendant de la propolis. Le groupe ALZ/STD a également présenté une amélioration du comportement (**Figure 27**).

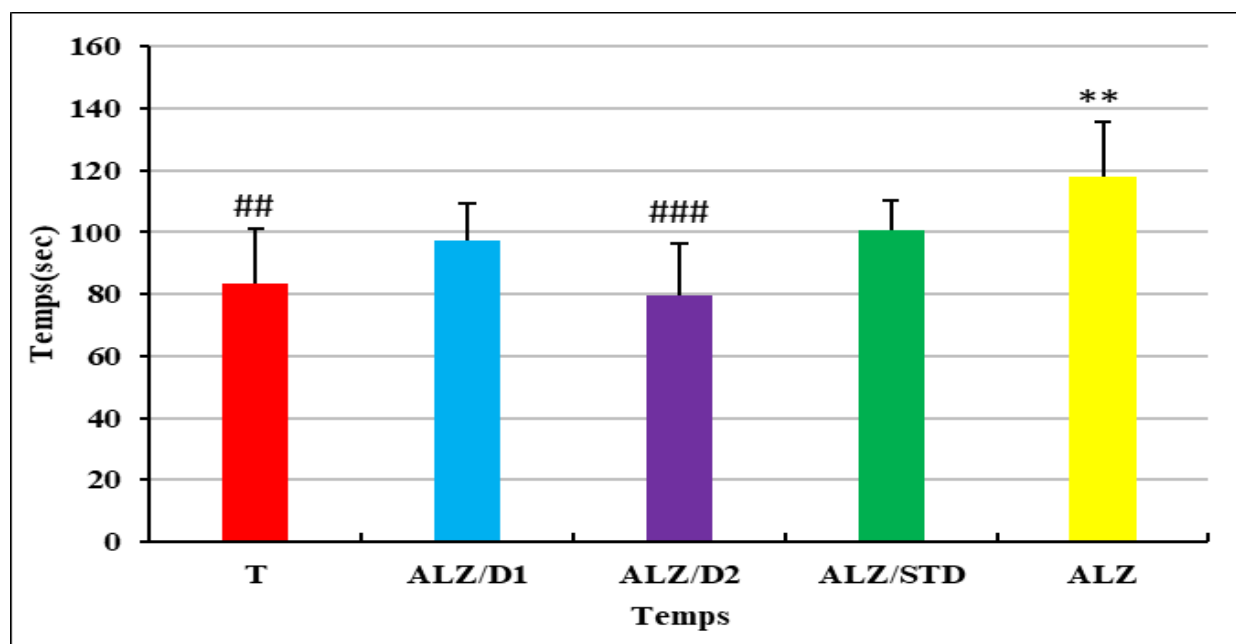


Figure 27 : effet de l'extrait de propolis sur le dysfonctionnement comportemental (test de Labyrinthe en croix surélevée / 4 phases). T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer. * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



5.2.3. Curiosité

L'analyse de l'histogramme met en évidence des variations significatives du score de curiosité entre les différents groupes expérimentaux. Le groupe témoin (T) présente le score le plus élevé, traduisant un comportement exploratoire normal, tandis que le groupe Alzheimer (ALZ) affiche le score le plus faible, avec une diminution hautement significative par rapport au groupe témoin ($P \leq 0,001$), témoignant d'une altération marquée du comportement exploratoire. Par ailleurs, les groupes traités par la propolis (ALZ-D1 et ALZ-D2) ont montré une augmentation significative du score de curiosité comparativement au groupe ALZ, suggérant un effet bénéfique de la propolis sur les capacités exploratoires et les fonctions comportementales associées (**Figure 28**).

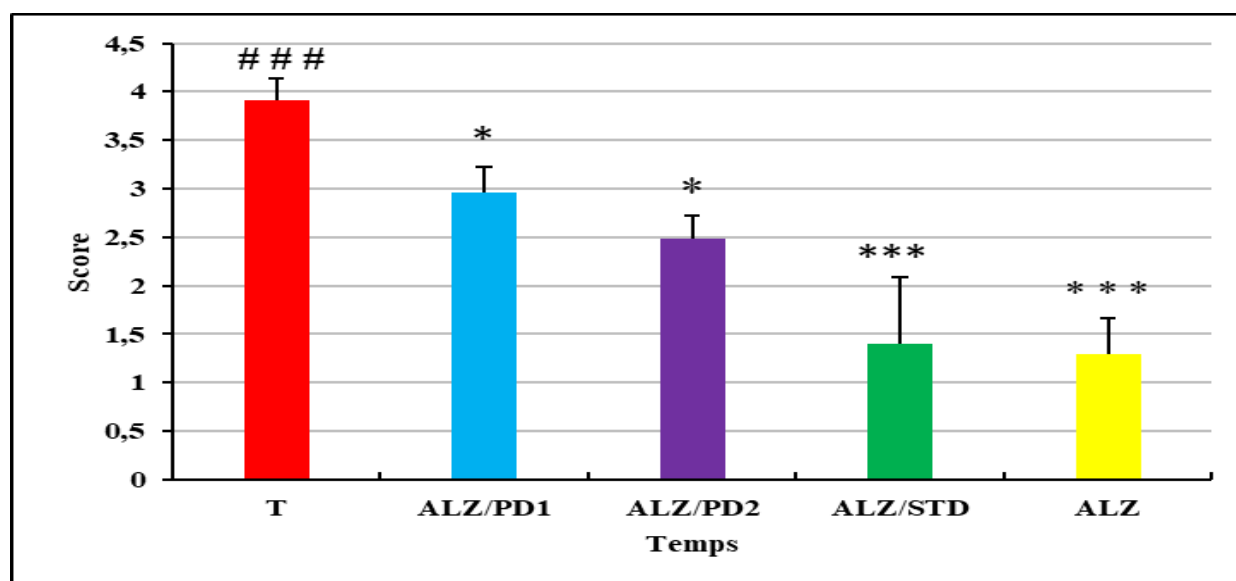


Figure 28 : effet de l'extrait de propolis sur le dysfonctionnement comportemental (test de curiosité). T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer.

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



6. Evaluation des marqueurs du stress oxydatif dans le tissu cérébral

6.1. Dosage des protéines du tissu cérébral

Le graphique met en évidence une diminution significative de la teneur en protéines totales chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) par rapport au groupe témoin (T), avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$), traduisant une perturbation importante du métabolisme protéique cérébral. En revanche, les groupes traités par l'extrait hydro-éthanolique de propolis (ALZ-PD1 et ALZ-PD2) présentent une augmentation notable des protéines cérébrales comparativement au groupe ALZ, avec une amélioration hautement significative ($P \leq 0,001$). Par ailleurs, les comparaisons effectuées avec le groupe témoin montrent respectivement une différence très significative pour ALZ-PD1 ($P \leq 0,01$) et significative pour ALZ-PD2 ($P \leq 0,05$). Concernant le groupe traité par la rivastigmine (ALZ-STD), une différence hautement significative ($P \leq 0,001$) est également observée par rapport au groupe témoin T. (**Figure 29**).

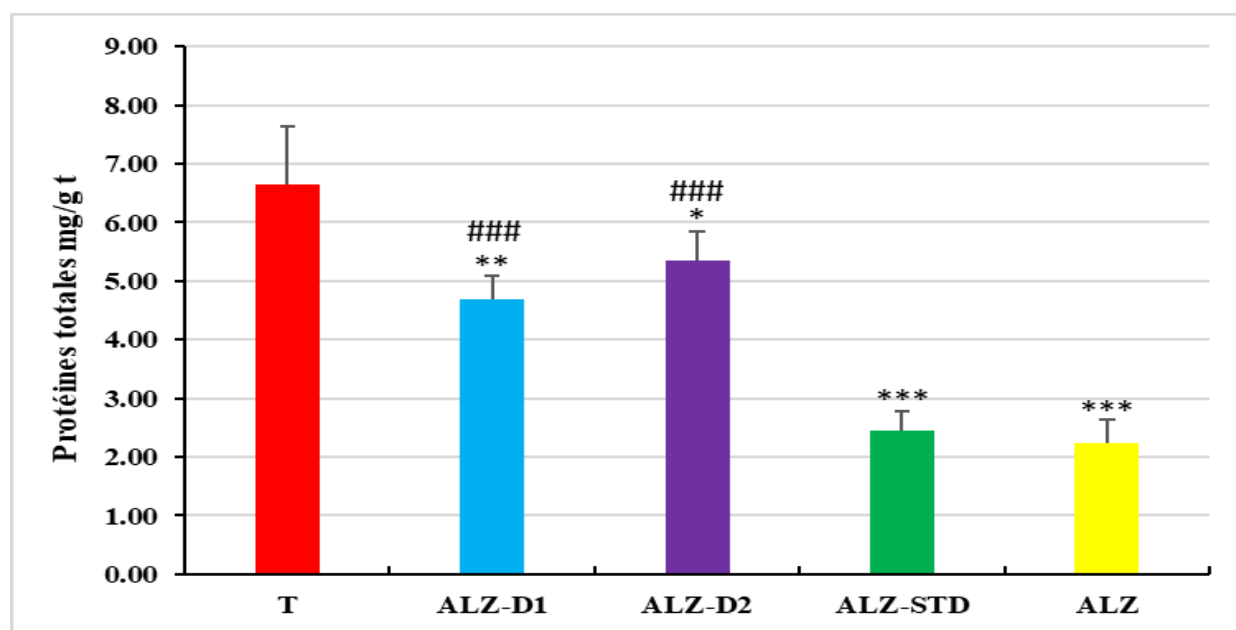


Figure 29 : Dosage des protéines cérébrales totales tissulaires cérébrales chez les groupes des rats ; T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5).

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



6.2. Dosage du malondialdéhyde (MDA) dans le tissu cérébral

Le dosage du malondialdéhyde (MDA), indicateur de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif, met en évidence une augmentation marquée des teneurs cérébrales en MDA chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) par rapport au groupe témoin (T), avec une différence très significative ($P \leq 0,01$), traduisant une intensification des dommages oxydatifs cérébraux. Les traitements par l'extrait de propolis, notamment à la dose de 200 mg/kg (ALZ-PD2), ainsi que par la rivastigmine (ALZ-STD), entraînent une diminution hautement significative des taux de MDA comparativement au groupe ALZ ($P \leq 0,001$), indiquant un effet protecteur contre la peroxydation lipidique. Toutefois, le groupe ALZ-PD1 traité à 100 mg/kg conserve des valeurs de MDA significativement plus élevées que celles du groupe témoin ($P \leq 0,001$), suggérant une efficacité antioxydante moins prononcée à cette dose. (Figure 30)

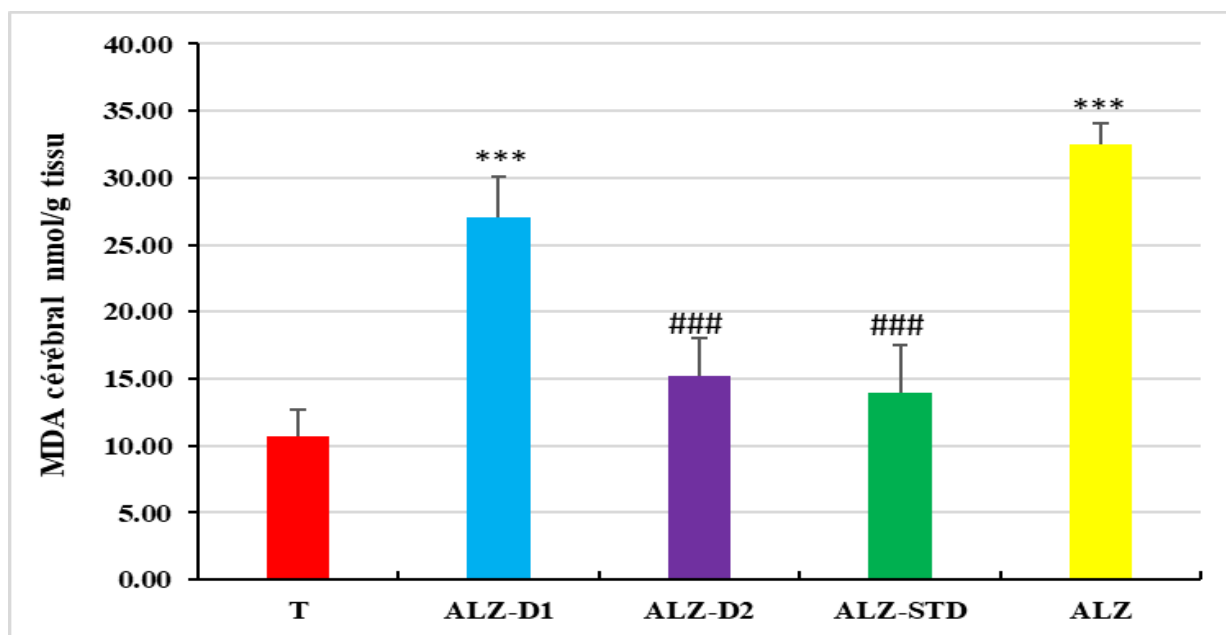


Figure 30 : Dosage de MDA cérébral chez les rats ; T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5).

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



6.3. Dosage du glutathion réduit (GSH) dans le tissu cérébral

Le dosage du glutathion réduit (GSH), principal antioxydant intracellulaire, montre une diminution importante du taux de GSH cérébral chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ) par rapport au groupe témoin (T), avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$), traduisant un épuisement des défenses antioxydantes cérébrales sous l'effet du stress oxydatif. En revanche, les groupes traités par l'extrait de propolis, particulièrement ALZ-PD2, présentent une augmentation significative des teneurs en GSH comparativement au groupe ALZ ($P \leq 0,001$), indiquant une amélioration du statut antioxydant cérébral. Le groupe traité par la rivastigmine (ALZ-STD) montre également une variation significative par rapport au groupe témoin ($P \leq 0,01$). Ces résultats suggèrent que la propolis exerce un effet neuroprotecteur en renforçant les systèmes antioxydants et en limitant les altérations oxydatives associées à la maladie d'Alzheimer expérimentale. (Figure 31)

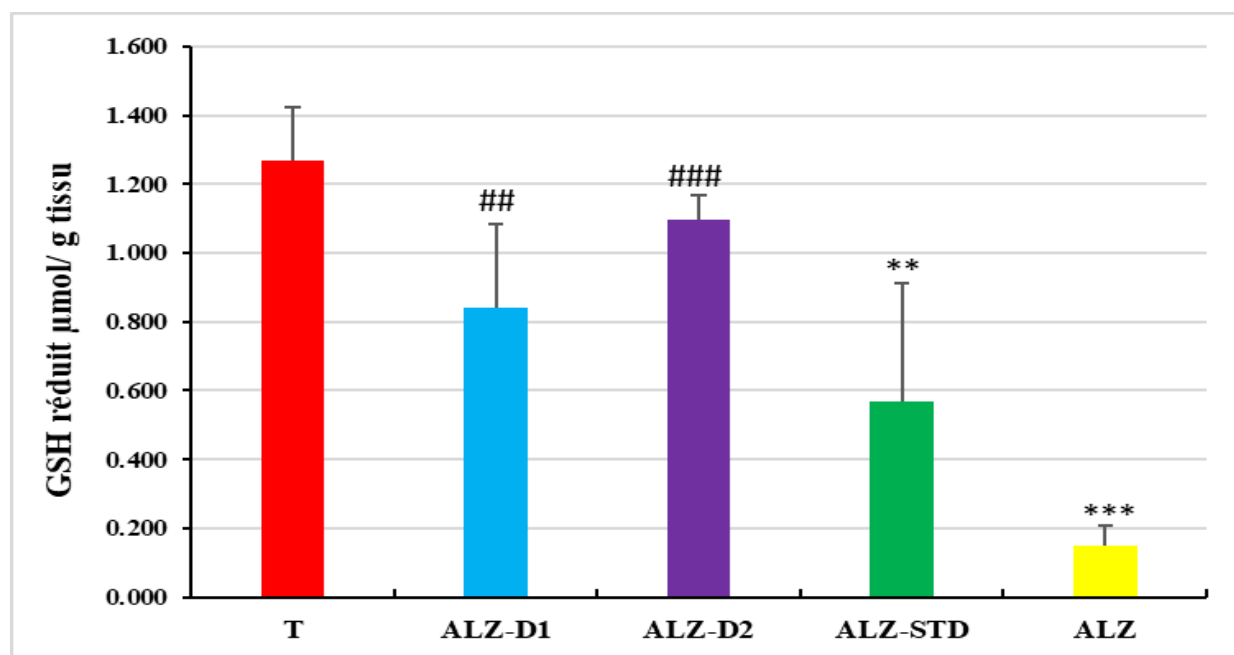


Figure 31 : Taux en glutathion réduit cérébral chez les rats ; T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe ($n=5$). * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



6.4. Activité CAT dans le tissu cérébral

Le graphique montre que le groupe modèle Alzheimer (ALZ) présente une diminution significative de l'activité de la catalase (CAT) dans les tissus cérébraux par rapport au groupe témoin (T) ($P \leq 0,01$), traduisant une altération importante du système antioxydant et une augmentation du stress oxydatif associé à la neurodégénérescence. De même, le groupe traité par l'extrait de propolis à 100 mg/kg (ALZ-D1) présente également une baisse significative de l'activité enzymatique par rapport au groupe témoin ($P \leq 0,01$). En revanche, le traitement par la Rivastigmine (ALZ-STD) ainsi que l'administration de l'extrait de propolis à 200 mg/kg (ALZ-D2) ont permis une amélioration partielle de l'activité catalasique comparativement au groupe ALZ, suggérant un effet neuroprotecteur et antioxydant plus marqué, particulièrement à la dose élevée de propolis (**Figure 32**).

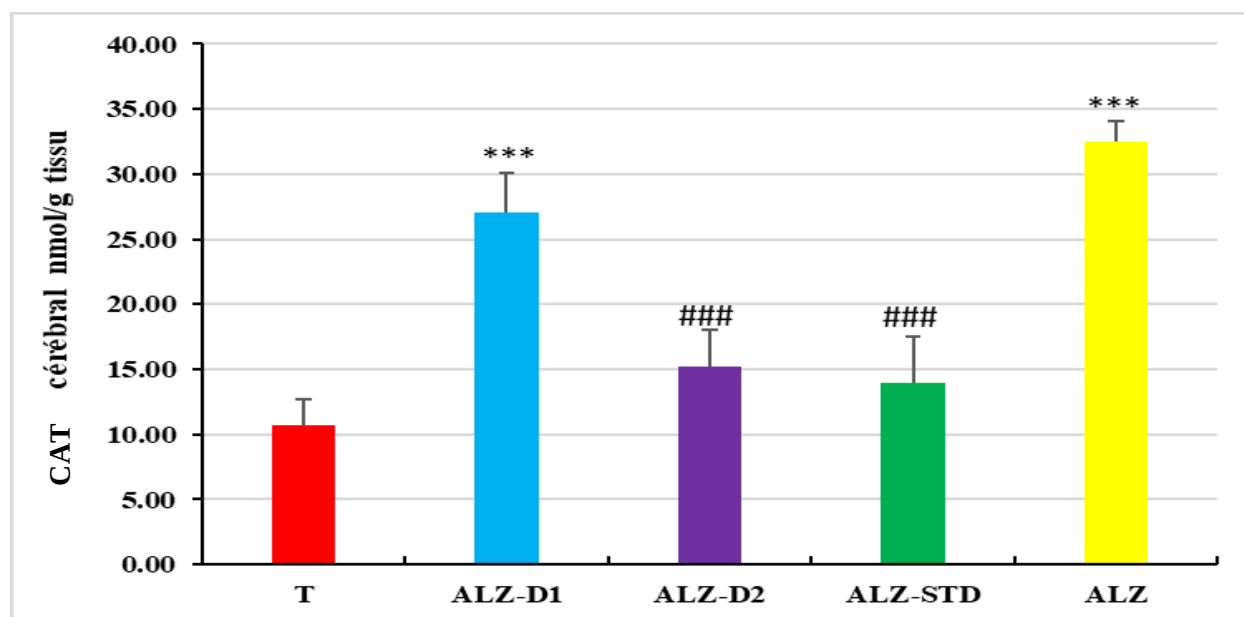


Figure 32 : Activité de la catalase cérébrale chez les rats : T : groupe témoin. ALZ-STD : groupe modèle Alzheimer traité avec le Rivastigmine à 1,5 mg/kg. ALZ-D1, ALZ-D2 : groupes modèles Alzheimer traités avec l'extrait de propolis à 100 et 200 mg/kg respectivement. ALZ : groupe modèle Alzheimer. Les valeurs ont été exprimées en moyennes SD pour chaque groupe (n=5).

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,001$ comparativement au groupe témoin (T). # $P \leq 0,05$, ## $P \leq 0,01$, ### $P \leq 0,001$ comparativement au groupe Alzheimer (ALZ).



7. Etude histologique Tissus cérébraux

7.1. Hippocampe

L'analyse histologique de l'hippocampe a révélé une architecture tissulaire normale chez le groupe témoin (T), caractérisée par des neurones bien organisés et l'absence de lésions dégénératives. En revanche, le groupe Alzheimer (ALZ) a présenté d'importantes altérations histopathologiques, notamment des cellules pycnotiques, des vacuolisations, des signes de dégénérescence neurofibrillaire et une accumulation de plaques séniles. (**Figure 33**)

Les groupes traités par la propolis aux doses de 100 mg/kg (ALZ-PD1) et 200 mg/kg (ALZ-PD2) ont montré une nette atténuation de ces altérations par rapport au groupe ALZ non traité, suggérant un effet neuroprotecteur de la propolis. De même, le groupe traité par la rivastigmine (ALZ-STD) a présenté une organisation hippocampique proche de la normale. (**Figure 34**)

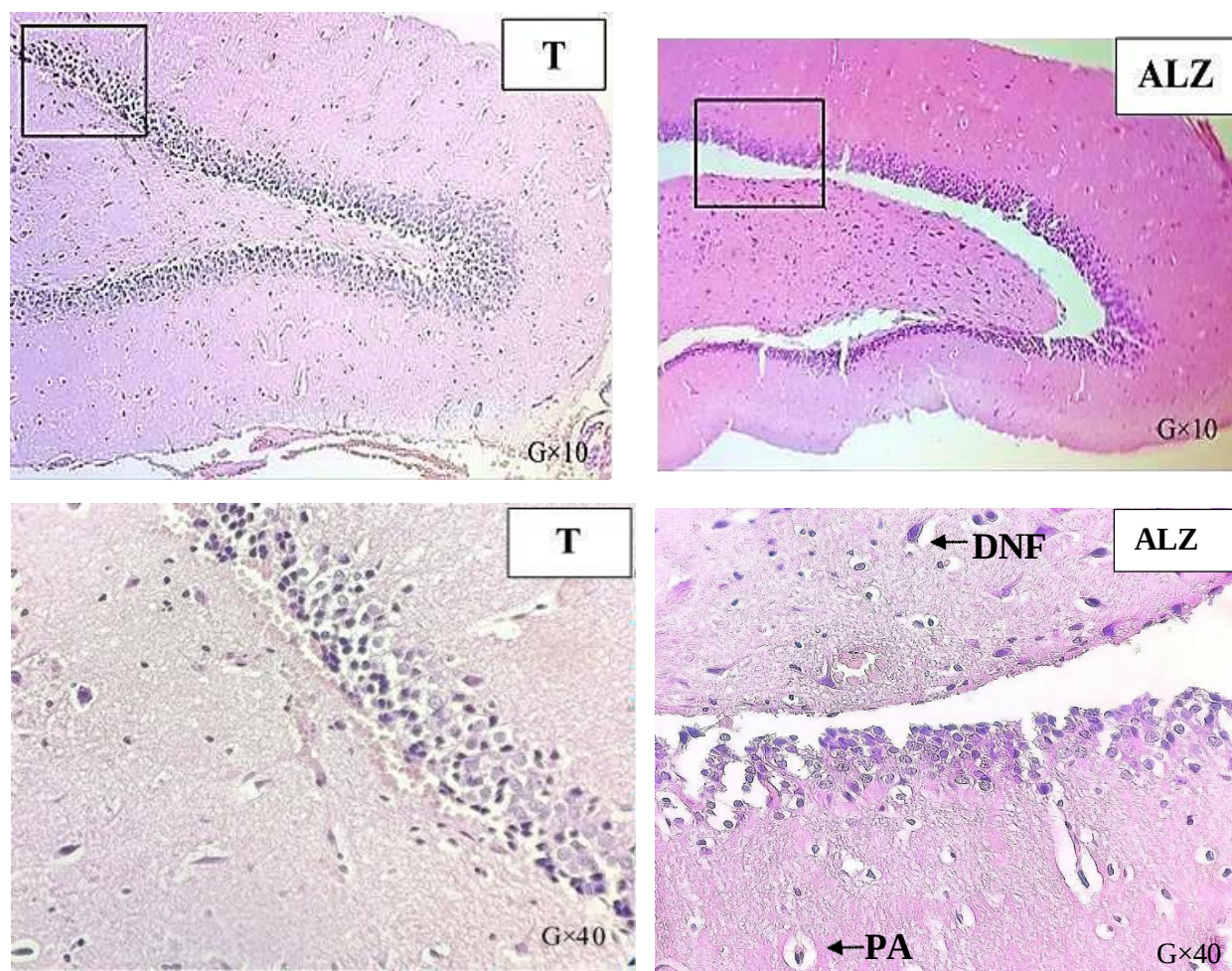


Figure 33 : Photomicrographie du cerveau de rats, coupes de l'hippocampe colorées à l'H&E ($\times 10$ - $\times 40$) de chaque groupe : **(T)** Groupe témoin ; **(ALZ)** rats modèle Alzheimer. **PA** : Plaques amyloïdes ; **DNF** : Dégénérescences neurofibrillaires.

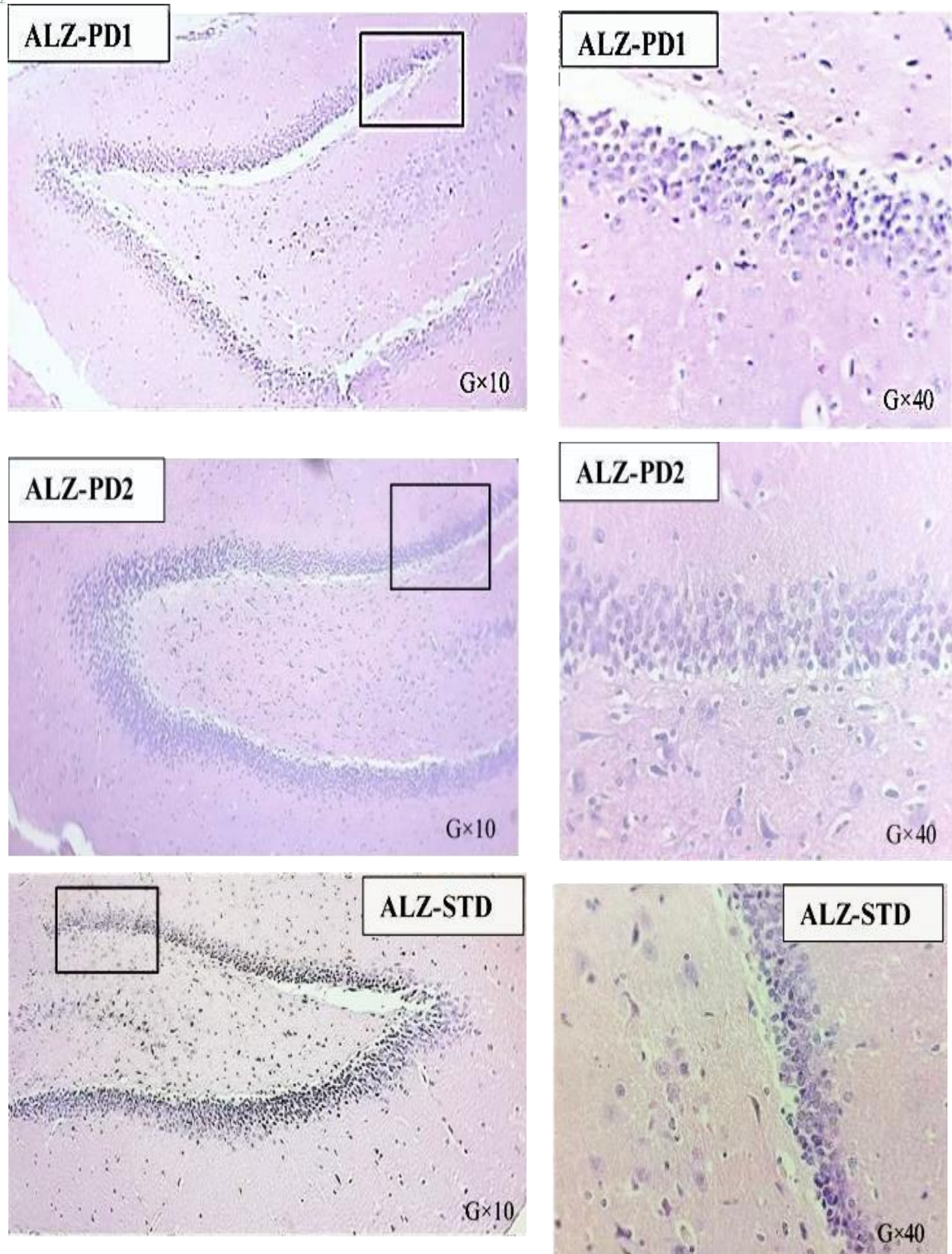


Figure 34 : Photomicrographie du cerveau de rats, coupes de l'hippocampe colorées à l'H&E ($\times 10$ – $\times 40$) de chaque groupe : (**ALZ-D1**) rats modèle Alzheimer traitées avec la gelée royale à 150 mg/kg ; (**ALZ-D2**) rats modèle Alzheimer traitées avec la gelée royale à 300 mg/kg ; (**ALZ-STD**) rats modèle Alzheimer traitées avec la Rivastigmine à 1,5 mg/kg



7.2. Cortex

L'examen histologique du cortex cérébral a révélé une architecture tissulaire normale chez l'ensemble des groupes expérimentaux, à l'exception du groupe modèle Alzheimer (ALZ), qui a présenté des altérations histopathologiques marquées. Ces anomalies se caractérisaient notamment par la présence d'hémorragies focales dans certaines régions corticales ainsi que par des enchevêtrements neurofibrillaires au niveau neuronal. **(Figure 35)**

En revanche, les groupes traités par la rivastigmine à la dose de 1 mg/kg ainsi que par la propolis aux doses de 100 mg/kg et 200 mg/kg ont montré une organisation corticale globalement préservée, proche de l'aspect histologique normal, suggérant un effet protecteur vis-à-vis des altérations induites par la maladie d'Alzheimer. **(Figure 36)**

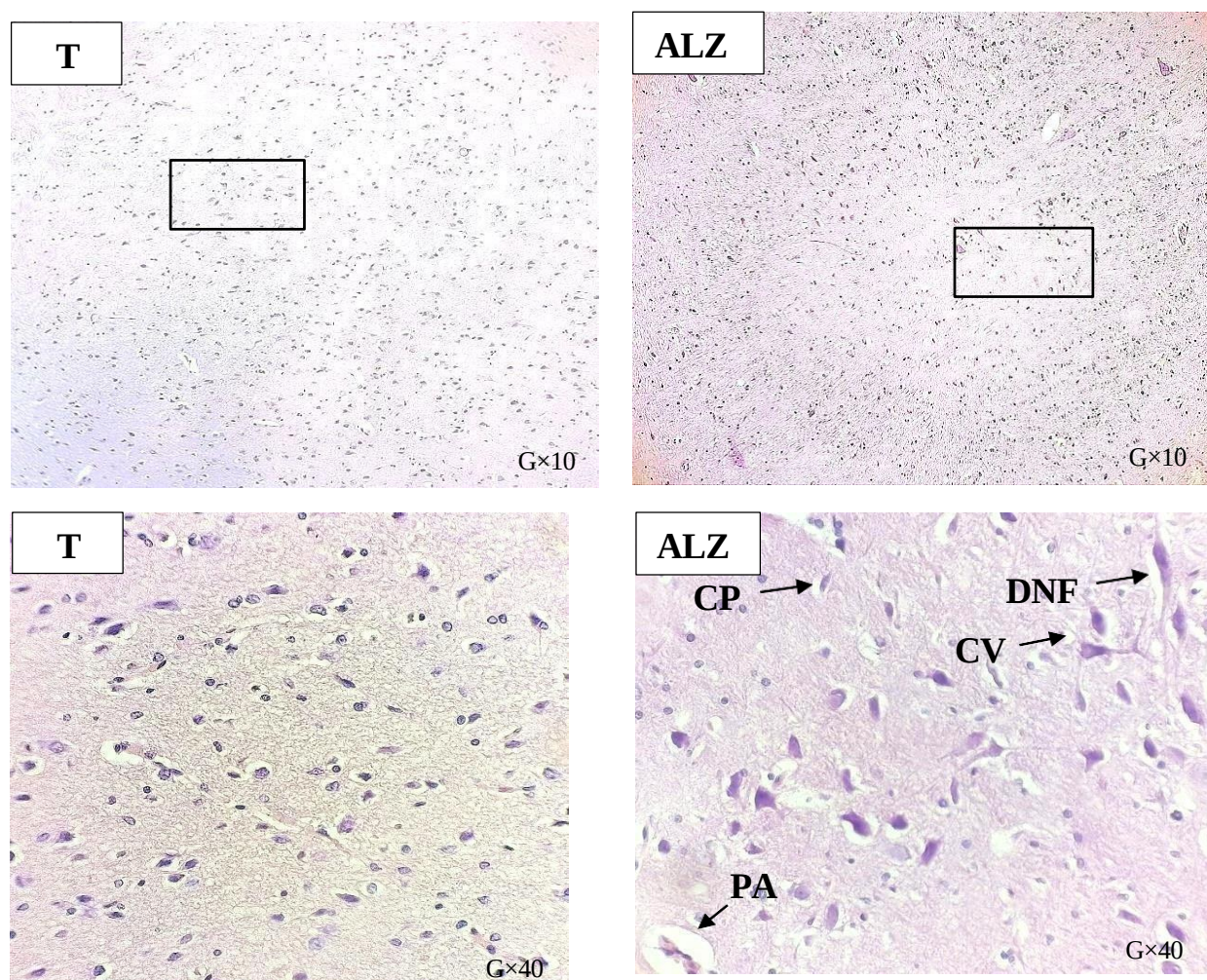


Figure 35 : Photomicrographie du cerveau de rats, coupes du cortex colorées à l'H&E ($\times 10$), ($\times 40$) de chaque groupe. **(T)** Groupe témoin ; **(ALZ)** rats modèle Alzheimer.

PA : Plaques amyloïdes ; **DNF :** Dégénérescences neurofibrillaires, **CV :** Cellules vacuolées ; **CP :** Cellules pycnotique.

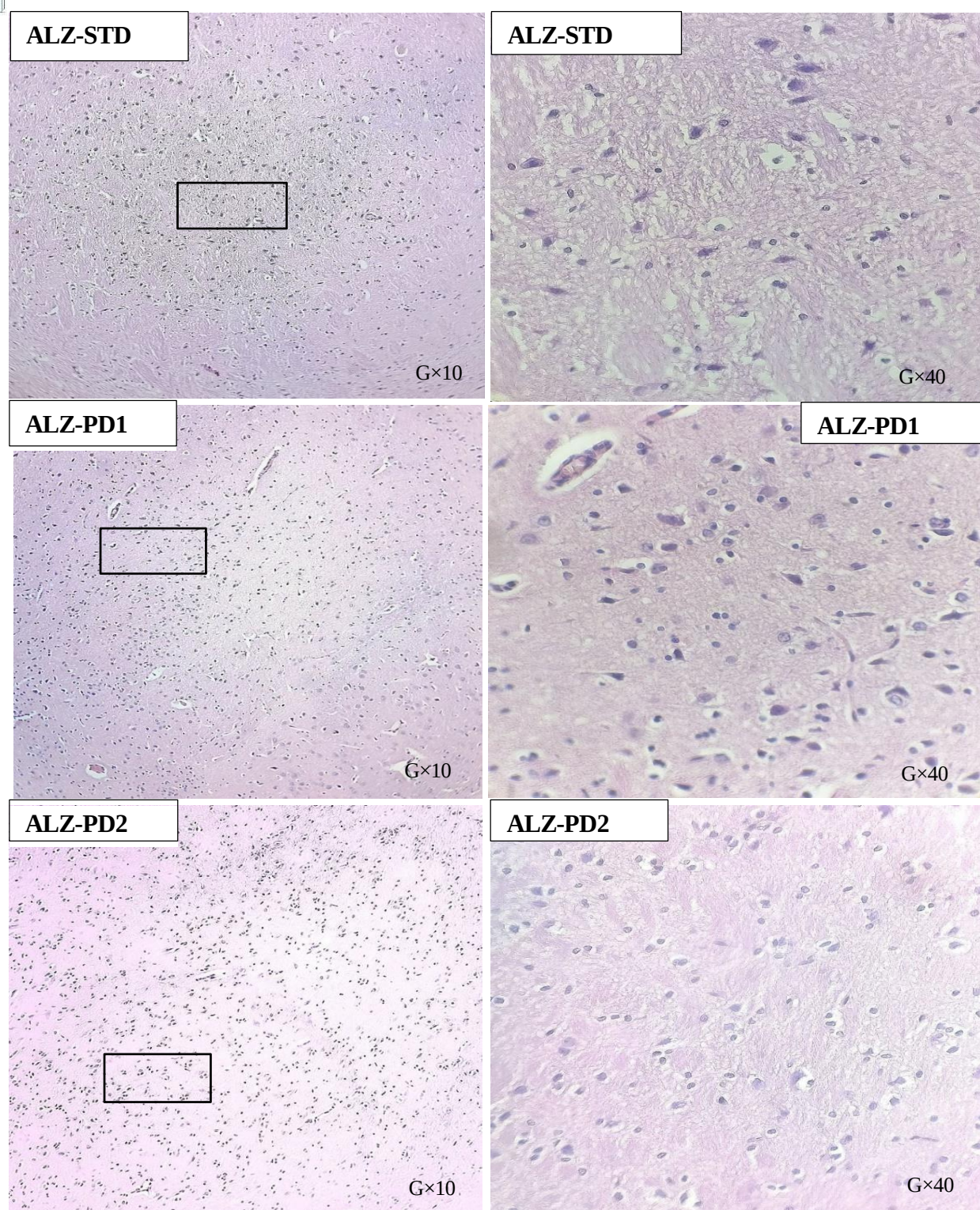


Figure 36 : Photomicrographie du cerveau de rats, coupes du cortex colorées à H&E ($\times 10$), ($\times 40$) de chaque groupe. (**ALZ-D1**) rats modèle Alzheimer traitées avec la gelée royale à 150 mg/kg ; (**ALZ-D2**) rats modèle Alzheimer traitées avec la gelée royale à 300 mg/kg ; (**ALZ- STD**) rats modèle Alzheimer traitées avec la Rivastigmine à 1,5 mg/kg.



Discussion

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative qui se manifeste par une altération progressive des fonctions cognitives et s'accompagne d'une hausse du stress oxydatif. La propolis est, quant à elle, reconnue pour ses effets antioxydants et neuroprotecteurs, attribués à sa teneur élevée en flavonoïdes ainsi qu'en composés phénoliques.

❖ Lors de notre étude *in vivo*, l'administration de propolis aux doses de 100, 200 et 1000 mg/kg n'a révélé ni signes de toxicité ni mortalité chez les animaux expérimentaux. Nos observations rejoignent celles de plusieurs travaux scientifiques récents, indiquant que la propolis présente une faible toxicité et une bonne tolérance même à des doses importantes. Ainsi, **(Ali et al., 2026)** ont montré que la propolis protège les tissus hépatiques et rénaux sans induire d'effets toxiques chez les rats. De même, **(Sarapa et al., 2025)** ont rapporté l'existence d'une large marge de sécurité biologique, liée aux composés naturels antioxydants de la propolis. Enfin, **(Sanlier et al., 2026)** ont confirmé l'innocuité de la propolis dans divers modèles expérimentaux.

Les résultats obtenus montrent une diminution de la consommation de solution chez les groupes modèles Alzheimer, et cette baisse est particulièrement marquée dans le groupe ALZ/D2 traité par la propolis à 200 mg/kg. À l'inverse, le groupe témoin présente la consommation la plus élevée. Par ailleurs, le groupe traité par la rivastigmine montre une légère amélioration par rapport aux groupes recevant la propolis. Cette diminution pourrait s'expliquer par les perturbations comportementales et neurologiques induites par la maladie d'Alzheimer, susceptibles d'altérer l'appétit, la prise hydrique et la motivation à s'alimenter chez les animaux. Ces résultats sont en accord avec plusieurs travaux récents indiquant que les modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer s'accompagnent fréquemment d'une réduction de la consommation alimentaire et hydrique, due aux altérations neurocomportementales et aux dysfonctionnements associés. En outre, **(Sarapa et al., 2025)** et **(Alsarayrah et al., 2025)** ont rapporté que la propolis reste globalement bien tolérée, sans effet toxique majeur sur les paramètres physiologiques des animaux expérimentaux, ce qui suggère un profil de sécurité acceptable dans ces conditions expérimentales.

Les résultats obtenus au test de la mémoire spatiale de travail (MST) montrent une altération significative des performances cognitives chez le groupe modèle Alzheimer (ALZ). Ces résultats sont en adéquation avec ceux rapportés par **(Chiroma, S.M et al., 2018, 2019)**, **(Zerrouki, Kh et al., 2016)**, **(Gadouche, L et al., 2018)** et **(Yang, W.N et al., 2013)**. Cette dégradation se traduit par un score élevé observé aussi bien durant les jours d'apprentissage que le jour du test.



L'augmentation du nombre d'erreurs reflète ainsi une atteinte de la mémoire de travail ainsi qu'un dysfonctionnement des structures hippocampiques, caractéristiques des modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, les groupes traités par l'extrait de propolis (ALZ-D1 et ALZ-D2) présentent une diminution progressive des scores, indiquant une amélioration des capacités mnésiques et de l'apprentissage spatial. L'effet observé apparaît plus marqué dans le groupe recevant la dose élevée (ALZ-D2), suggérant un effet dose-dépendant. Ces résultats peuvent être expliqués par la richesse de la propolis en composés phénoliques et flavonoïdes, connus pour leurs propriétés antioxydantes et neuroprotectrices. Elles pourraient contribuer à réduire le stress oxydatif et l'inflammation neuronale, deux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Le jour du test, les groupes ALZ-D2 et ALZ-STD montrent une amélioration significative par rapport au groupe ALZ, avec des performances se rapprochant de celles du groupe témoin. Ces observations sont cohérentes avec les résultats de **(Inagaki et al., 2024)**, qui ont montré que la propolis verte brésilienne améliore les déficits cognitifs chez des souris modèles d'Alzheimer, en limitant les altérations neuronales associées au peptide β -amyloïde. De même, **(Ito et al., 2023)** a démontré que la propolis améliore significativement la mémoire et l'apprentissage spatial dans un modèle de déficit cognitif induit par l'A β .

Les résultats du test de distinction de position montrent que le groupe ALZ présente des scores élevés durant les jours d'apprentissage ainsi que lors du jour du test, traduisant une altération importante de la mémoire spatiale et une diminution de la capacité de discrimination des positions. Cette baisse des performances cognitives pourrait être liée à des lésions hippocampiques et à la présence de stress oxydatif induits par le modèle Alzheimer. À l'inverse, les groupes traités par la propolis montrent une amélioration progressive des performances, notamment à partir du deuxième et du troisième jour d'apprentissage. Cette amélioration est plus marquée dans le groupe ALZ-D2, suggérant que la dose élevée exerce un effet neuroprotecteur plus important. Ces résultats indiquent que la propolis pourrait favoriser la consolidation de la mémoire spatiale et réduire les déficits cognitifs provoqués par la maladie d'Alzheimer. Ces observations sont cohérentes avec les travaux de **(Arteman et al., 2025)**, qui ont montré que différents types de propolis possèdent des effets anti-Alzheimer et améliorent les fonctions cognitives grâce à leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Elles rejoignent également les résultats de **(Kherrab et al., 2024)**, indiquant que l'extrait éthanolique de propolis améliore les fonctions cognitives et comportementales chez des rats soumis à un stress chronique.



Toutefois, certains auteurs rapportent que l'efficacité de la propolis dépend fortement de sa composition chimique, de son origine botanique et de la dose administrée ; ce facteur pourrait expliquer les différences observées d'une étude à l'autre.

Les résultats du test de la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) montrent que le groupe ALZ présente un temps passé dans le bras clair significativement élevé, aussi bien durant les quatre jours d'apprentissage que lors du jour de test. Ces scores traduisent une altération importante de la mémoire spatiale et une incapacité à mémoriser l'association entre le bras clair et le stimulus aversif. Cette diminution des performances pourrait s'expliquer par les lésions hippocampiques, l'accumulation de plaques amyloïdes et le stress oxydatif caractéristiques du modèle Alzheimer. Ces facteurs perturbent également les mécanismes de plasticité synaptique nécessaires à l'acquisition de la règle d'évitement. Concernant les groupes traités par la propolis (ALZ-D1 et ALZ-D2), ils montrent une amélioration progressive pendant la phase d'apprentissage, se traduisant par une diminution du temps passé dans le compartiment clair. Cette récupération devient particulièrement significative à partir du deuxième et du troisième jour pour la dose élevée (ALZ-D2), confirmant un effet neuroprotecteur dose- dépendant. Lors du jour de test, le groupe ALZ-D2 maintient une performance élevée, avec des résultats comparables à ceux obtenus sous Rivastigmine (ALZ-STD). Ainsi, la propolis semble non seulement soutenir l'acquisition de l'information spatiale, mais aussi assurer sa consolidation et sa restitution à long terme, limitant les déficits mnésiques induits par la pathologie. Ces résultats s'inscrivent dans la continuité des conclusions de **(Arteman et al., 2025)**, qui rapportent que différents types de propolis exercent des effets anti-Alzheimer et améliorent les fonctions cognitives globales via leurs propriétés antioxydantes et anti- inflammatoires. Ils sont également compatibles avec **(Kherrab et al., 2024)**, montrant que l'extrait méthanolique de propolis protège les réseaux neuronaux contre des agressions neurotoxiques. Par ailleurs, nos observations rejoignent celles de **(Balci, 2025)**, selon lesquelles les composés phénoliques de la propolis pourraient contribuer à l'inhibition de l'acétylcholinestérase, restaurant ainsi une transmission cholinergique favorable à la mémoire de référence. Cependant, comme le souligne **(de Lima et al., 2025)**, l'efficacité de la propolis dépend étroitement de sa composition chimique et de son origine botanique. Cela pourrait expliquer la supériorité observée pour la dose ALZ-D2 dans nos résultats, reflétant possiblement une concentration plus élevée en principes actifs capables de mieux contrer les dommages cognitifs. Enfin, les résultats du test de la mémoire spatiale de travail (MST) indiquent que le groupe ALZ conserve une persistance de temps élevés dans le bras clair, tant pendant la phase d'acquisition que lors de la phase de test.



Ces données traduisent une défaillance notable de la mémoire à court terme et une incapacité à traiter les indices spatiaux pour mettre en place une stratégie d'évitement efficace. Cette altération des fonctions exécutives pourrait être associée à l'atrophie synaptique et au stress oxydatif induits par le modèle Alzheimer, perturbant ainsi les circuits nécessaires au maintien de l'information immédiate via la plasticité neuronale.

L'administration de l'extrait de propolis aux groupes ALZ-D1 et ALZ-D2 a entraîné une amélioration progressive des performances mnésiques durant la phase d'apprentissage. Ces résultats suggèrent un effet neuroprotecteur dose- dépendant. Lors du jour de test, les groupes traités, en particulier ALZ-D2, montrent une restauration de la mémoire de travail, avec des scores se rapprochant de ceux du groupe témoin

(T) et du groupe de référence sous Rivastigmine (ALZ-STD). Ces observations indiquent que les constituants bioactifs de la propolis pourraient soutenir favorablement la récupération fonctionnelle des circuits hippocampiques, limitant ainsi les déficits cognitifs liés à la pathologie.

Nos résultats sont compatibles avec les travaux de **(Gunday, 2026)**, qui a mis en évidence que les produits naturels riches en polyphénols exercent des effets anti-Alzheimer via la modulation de voies de signalisation neuronales impliquées dans la mémorisation. Ils concordent également avec **(Sahin, 2025)**, montrant que les flavonoïdes de la propolis améliorent les fonctions cognitives en protégeant les neurones contre les dommages induits par les radicaux. Par ailleurs, les données s'inscrivent dans la continuité des conclusions de **(Rahmani, 2025)**, selon lesquelles des molécules telles que la chrysine, présente dans la propolis, restaureraient la transmission cholinergique, essentielle pour la mémoire de travail spatiale. Cependant, comme l'indique **(Wang, 2026)**, la réponse aux extraits naturels peut varier selon la synergie entre les composés et la dose administrée. Ce point pourrait expliquer l'efficacité supérieure de la dose ALZ-D2 observée dans notre étude, face aux altérations comportementales induites par le modèle.

Concernant le test MSR (mémoire spatiale de référence), l'analyse révèle que le groupe ALZ présente les temps de latence les plus faibles, tant durant l'apprentissage que lors du jour de test. Ce comportement traduit un déficit sévère de la mémoire de référence : les sujets ne parviennent pas à mémoriser la règle d'évitement du bras clair malgré la présence d'un stimulus aversif. Cette altération est caractéristique des modèles de la maladie d'Alzheimer, et pourrait être associée à une neurodégénérescence des circuits cholinergiques hippocampiques ainsi qu'à un stress oxydatif induit par la maladie. L'administration de la propolis a permis une amélioration significative, et plus particulièrement dose-dépendante, des performances. Les groupes ALZ-D1 et ALZ-D2 présentent une augmentation progressive du temps passé dans le bras sombre.



De façon notable, lors du test final, la dose la plus élevée (ALZ-D2) montre une efficacité supérieure à celle de la rivastigmine (ALZ-STD). Ces résultats suggèrent un effet neuroprotecteur marqué, favorisant non seulement l'acquisition de l'information, mais aussi sa consolidation à long terme. Enfin, nos résultats sont en accord avec **(Zhang et al., 2024)**, qui ont démontré que des extraits de propolis riches en flavonoïdes protègent les neurones contre l'apoptose et améliorent la plasticité synaptique. Ils rejoignent également **(Martins et al., 2025)**, suggérant que la propolis agit comme un inhibiteur naturel de l'acétylcholinestérase, restaurant ainsi la transmission synaptique nécessaire aux processus mnésiques spatiaux. De plus, comme le rapporte **(Guo et al., 2025)**, l'effet antioxydant de la propolis contribue à réduire l'inflammation cérébrale, ce qui pourrait expliquer la récupération des fonctions cognitives observée chez les groupes traités. Les résultats obtenus au cours de cette étude mettent en évidence le potentiel neuroprotecteur de l'extrait de propolis vis-à-vis des altérations comportementales induites par le modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer. Les animaux appartenant au groupe Alzheimer non traité (ALZ) ont présenté des perturbations comportementales marquées, caractérisées par une hyperactivité locomotrice, une désorganisation des comportements liés à l'anxiété ainsi qu'une diminution significative de l'activité exploratoire et de la curiosité. Ces anomalies comportementales sont fréquemment rapportées dans les modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer et reflètent une atteinte des structures cérébrales impliquées dans les processus mnésiques, l'apprentissage et la régulation émotionnelle, en particulier l'hippocampe et le cortex cérébral.

L'administration de l'extrait de propolis a entraîné une amélioration significative de l'ensemble des paramètres comportementaux évalués. Cet effet bénéfique pourrait être attribué à la richesse de la propolis en composés bioactifs, notamment les flavonoïdes, les polyphénols et les acides phénoliques, reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices. En effet, plusieurs études récentes ont démontré que la propolis est capable de réduire le stress oxydatif, d'atténuer la neuroinflammation et de protéger les cellules neuronales contre la neurotoxicité induite par les dépôts amyloïdes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, l'étude menée par **(Inagaki et al., 2024)** a montré que la propolis améliore les performances cognitives chez des souris modèles Alzheimer en modulant les voies de signalisation calcique et en favorisant la plasticité synaptique au niveau hippocampique. Ces observations concordent avec les résultats obtenus dans notre étude, où une amélioration comportementale notable a été observée après administration de la propolis.

Par ailleurs, des travaux récents réalisés par **(Aktary et al., 2025)** et **(Ballouk et al., 2025)** ont également rapporté que les produits naturels riches en polyphénols, en particulier la propolis,



exercent des effets neuroprotecteurs significatifs dans les pathologies neurodégénératives grâce à leurs puissantes activités antioxydantes et anti-inflammatoires.

Les résultats du test de la mémoire spatiale de travail (MST) montrent une altération significative des performances cognitives chez le groupe Alzheimer (ALZ), avec une augmentation du temps de latence durant les jours d'apprentissage ainsi qu'au test. Cela traduit un déficit de la mémoire de travail et une atteinte hippocampique bien décrite dans les modèles de la maladie d'Alzheimer, associée à la toxicité amyloïde et à la dysfonction synaptique **(Querfurth & LaFerla, 2010 ; Selkoe & Hardy, 2016)**.

À l'inverse, les groupes traités par la propolis (ALZ/PD1 et ALZ/PD2) montrent une amélioration progressive des performances des J2, plus marquée dans le groupe ALZ/PD2, suggérant un effet neuroprotecteur dose-dépendant. Le groupe traité par la Rivastigmine présente également une amélioration, confirmant la validité du modèle et l'efficacité du traitement de référence.

Cet effet de la propolis est attribué à sa richesse en flavonoïdes et composés phénoliques, capables de réduire le stress oxydatif, l'inflammation neuronale et d'améliorer la transmission cholinergique. Des études récentes ont montré que la propolis améliore les fonctions cognitives dans des modèles d'Alzheimer via la protection des neurones et l'amélioration de la plasticité synaptique **(Inagaki et al., 2024 ; Zuhendri et al., 2021)**.

Au jour du test, les groupes traités, surtout ALZ/PD2, présentent des performances proches du groupe témoin, indiquant une amélioration de la mémoire spatiale. La supériorité de la dose élevée confirme également un effet dose-dépendant déjà rapporté dans la littérature **(Bankova et al., 2014)**.

Les résultats du test de la mémoire spatiale de référence conditionnée (MSR) montrent une altération marquée des performances chez le groupe Alzheimer (ALZ), avec des temps de latence élevés durant l'apprentissage et au test. Ce déficit reflète une atteinte de la mémoire spatiale liée à une dysfonction hippocampique, caractéristique des modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer. Ces troubles sont fréquemment associés à une accumulation de β - amyloïde et à une altération de la plasticité synaptique **(Tanzi, 2012 ; Long & Holtzman, 2019)**.

À l'inverse, les groupes traités par la propolis (ALZ/PD1 et ALZ/PD2) ainsi que le groupe traité par la Rivastigmine montrent une amélioration progressive des performances, avec une diminution du temps de latence au fil des jours. Cette amélioration est plus importante dans le groupe ALZ/PD2, suggérant un effet dose-dépendant.

Des études récentes ont montré des résultats similaires dans des modèles de déficit cognitif induit par Alzheimer, où les extraits naturels riches en polyphénols améliorent significativement les performances dans le **Morris Water Maze**.



Par exemple, des flavonoïdes naturels ont permis de restaurer la mémoire spatiale en améliorant la fonction hippocampique et en réduisant le stress oxydatif neuronal (**Wang et al., 2022 ; Ahmad et al., 2023**). Concernant spécifiquement la propolis, plusieurs travaux récents ont confirmé son effet neuroprotecteur. Elle améliore l'apprentissage spatial et réduit les déficits cognitifs induits par l'amyloïde β via des mécanismes antioxydants et anti-inflammatoires. Ces effets sont directement liés à l'amélioration de la plasticité synaptique et à la modulation cholinergique (**Zhao et al., 2022 ; Silva et al., 2023**).

Ainsi, la diminution du temps de latence observée dans les groupes traités suggère une amélioration de la consolidation de la mémoire spatiale. L'effet plus marqué du groupe ALZ/PD2 confirme également une réponse dose-dépendante, déjà rapportée dans plusieurs études sur les produits naturels neuroprotecteurs.

Les résultats obtenus lors du test d'activité locomotrice révèlent une augmentation significative de l'activité motrice chez les animaux du groupe Alzheimer non traité (ALZ) comparativement au groupe témoin. Cette hyperactivité locomotrice observée chez les animaux Alzheimer reflète une altération neurocomportementale importante induite par les lésions neurodégénératives provoquées par le modèle expérimental. Plusieurs études ont montré que les modèles animaux de la maladie d'Alzheimer présentent fréquemment des troubles de l'activité motrice liés à une dysfonction des circuits hippocampiques et corticaux, ainsi qu'à un déséquilibre des systèmes de neurotransmission cholinergique et glutamatergique. Dans la présente étude, l'administration de la propolis, en particulier à la dose élevée (ALZ-D2), a entraîné une diminution significative de cette hyperactivité, avec des valeurs se rapprochant de celles observées chez les animaux témoins. Cette amélioration suggère que la propolis exerce un effet modulateur et stabilisateur sur les fonctions neuronales et comportementales. Cet effet pourrait être attribué à la richesse de la propolis en flavonoïdes et autres composés phénoliques capables de réduire le stress oxydatif et la neuroinflammation, deux mécanismes majeurs impliqués dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par (**Inagaki et al., 2024**), qui ont démontré que la propolis améliore les fonctions cognitives et comportementales chez des souris APP-KI modèles de la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont notamment mis en évidence une amélioration des performances comportementales associée à une restauration de la plasticité synaptique hippocampique. Nos observations sont également en accord avec la revue récente de (**Szala-Rycaj et al., 2025**), qui souligne le potentiel neuroprotecteur des composés naturels dans les modèles expérimentaux de démence, ainsi que leur capacité à atténuer les anomalies comportementales induites par les processus neurodégénératifs.



Le groupe traité par la rivastigmine (ALZ-STD) a également montré une amélioration significative de l'activité locomotrice. Toutefois, l'efficacité observée avec la propolis à forte dose apparaît comparable à celle du traitement standard, suggérant que la propolis pourrait constituer une alternative naturelle prometteuse dans la prise en charge des troubles comportementaux associés à la maladie d'Alzheimer.

Les résultats obtenus dans le test du labyrinthe en croix surélevé montrent une altération comportementale significative chez le groupe Alzheimer (ALZ), traduisant une augmentation de l'anxiété et des troubles neurocomportementaux.

Ces données sont cohérentes avec les modèles expérimentaux récents de la maladie d'Alzheimer, où une augmentation des comportements anxieux est observée en lien avec la neurodégénérescence hippocampique et le stress oxydatif (**Ito et al., 2023; Inagaki et al., 2024**). L'administration de la propolis (ALZ/D1 et ALZ/D2) a permis une amélioration progressive des performances comportementales, avec un effet plus marqué chez le groupe ALZ/D2, suggérant un effet dose-dépendant. Cet effet neuroprotecteur est largement décrit dans la littérature récente, où la propolis améliore les fonctions cognitives et comportementales dans des modèles murins d'Alzheimer, notamment via la modulation du stress oxydatif, de la neuroinflammation et de la plasticité synaptique (**Inagaki et al., 2024 ; Ito et al., 2023**). De plus, il a été démontré que l'administration répétée de propolis restaure partiellement les déficits cognitifs et améliore les fonctions hippocampiques dans des modèles APP-KI, confirmant son potentiel neuroprotecteur (**Inagaki et al., 2024**). Ainsi, l'amélioration observée dans notre étude, particulièrement à forte dose (D2), soutient l'hypothèse selon laquelle la propolis exerce un effet anxiolytique et neuroprotecteur dose-dépendant, capable de réduire les altérations comportementales associées à la maladie d'Alzheimer.

Le test de curiosité a montré que les animaux du groupe témoin présentaient un comportement exploratoire normal caractérisé par un score élevé de curiosité, tandis que les animaux du groupe ALZ ont présenté une diminution très significative de ce paramètre. Cette réduction du comportement exploratoire traduit une altération importante des fonctions cognitives et comportementales associées à la maladie d'Alzheimer. La diminution de l'activité exploratoire chez les animaux Alzheimer est généralement associée à des lésions de l'hippocampe et du cortex cérébral, structures impliquées dans la mémoire, la motivation et les fonctions cognitives supérieures. Les déficits observés dans cette étude confirment ainsi l'installation d'un dysfonctionnement neurocomportemental sévère chez les animaux du groupe ALZ. Ces résultats sont cohérents avec les travaux de (**Gadouche et al., 2018**) et (**Zerrouki et al., 2016**), mais contrastent avec ceux rapportés par (**Djebli et Rebai, 2008**). Les groupes traités par la propolis ont montré une amélioration remarquable du comportement exploratoire et de la curiosité.



Le groupe ALZ-D1 a présenté la récupération la plus importante, avec un score proche de celui du groupe témoin. Cette amélioration suggère que la propolis favorise la restauration des fonctions cognitives et comportementales altérées par les processus neurodégénératifs. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **(Inagaki et al.,2024)**, qui ont observé une amélioration significative des fonctions cognitives et mnésiques après administration de propolis chez des souris modèles Alzheimer.

Les auteurs ont attribué cet effet à une amélioration de la plasticité synaptique hippocampique ainsi qu'à une activation des voies de signalisation neuronales impliquées dans les mécanismes de mémoire et d'apprentissage. Par ailleurs, la revue publiée par **(Nascimento et al.,2024)** conclut que la propolis possède d'importantes propriétés neuroprotectrices grâce à ses activités antioxydantes, anti- inflammatoires et anticholinestérasiques. Ces mécanismes pourraient contribuer à l'amélioration des comportements exploratoires ainsi qu'à la restauration des fonctions cognitives dans les modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer. Ce résultat suggère que les composés bioactifs présents dans la propolis pourraient agir simultanément sur plusieurs mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer, contrairement aux traitements conventionnels qui ciblent principalement la neurotransmission cholinergique. **(Djebli N et al.,2024)**

En conclusion, les résultats obtenus mettent en évidence le potentiel neuroprotecteur de la propolis contre les altérations comportementales et cognitives induites par le modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer. Grâce à ses propriétés antioxydantes, anti- inflammatoires et neuroprotectrices, la propolis a permis d'améliorer significativement l'activité locomotrice, le comportement exploratoire ainsi que les fonctions liées à la mémoire et à la curiosité. Son efficacité, comparable dans certains cas à celle de la rivastigmine, suggère que la propolis pourrait représenter une approche thérapeutique naturelle prometteuse dans la prévention ou la prise en charge des troubles neurodégénératifs associés à la maladie d'Alzheimer.

❖ Le stress oxydatif est considéré comme l'un des principaux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Il résulte d'un déséquilibre entre la production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les systèmes de défense antioxydants de l'organisme, entraînant des altérations lipidiques, protéiques et cellulaires au niveau cérébral. Dans ce contexte, l'évaluation des biomarqueurs oxydatifs tels que le MDA, le GSH, la catalase ainsi que les protéines totales permet de mieux comprendre l'impact du stress oxydatif sur la neurodégénérescence.

Une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) provoque un état de stress oxydatif responsable de dommages cellulaires touchant les lipides membranaires, les protéines et



les acides nucléiques, contribuant ainsi au vieillissement cellulaire et à la progression des maladies neurodégénératives, notamment la Maladie d'Alzheimer (**Chaudhary et al., 2023 ; Korovesis et al., 2023 ; Üremiş & Üremiş, 2025**). En conditions physiologiques, les niveaux de ROS sont finement contrôlés par des systèmes de défense antioxydants enzymatiques et non enzymatiques.

Les principaux antioxydants enzymatiques incluent la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT), tandis que les systèmes non enzymatiques comprennent les vitamines A, C et E, les flavonoïdes ainsi que les caroténoïdes, qui participent à la neutralisation des ROS et à leur transformation en molécules stables et moins toxiques (**Begum et al., 2022 ; De Almeida et al., 2022**). Par ailleurs, plusieurs études récentes ont montré que les substances naturelles riches en polyphénols, notamment la propolis, possèdent des propriétés antioxydantes capables de limiter les dommages neuronaux associés à la maladie d'Alzheimer. (**Kholardi, I. A et al., 2025**)

La diminution significative des protéines totales observée chez le groupe Alzheimer (ALZ) traduit une altération importante du métabolisme protéique cérébral induite par le stress oxydatif et la neurodégénérescence. Cette réduction pourrait être liée à l'oxydation des protéines neuronales par les espèces réactives de l'oxygène (ROS), entraînant des modifications structurales et fonctionnelles des cellules cérébrales. Selon (**Varesi, A., Campagnoli, L. I. M et al., 2023**) (**Caliman-Sturdza, O. A., 2026**) le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la dégradation des protéines neuronales et dans la progression des lésions observées dans la maladie d'Alzheimer. De plus, Knight Emily et al. (2023) ont rapporté que l'accumulation des ROS favorise les dommages cellulaires et la dysfonction synaptique au niveau cérébral. L'amélioration des protéines cérébrales observée après traitement par la propolis, particulièrement à 200 mg/kg, pourrait être attribuée à la richesse de cette substance en flavonoïdes et composés phénoliques capables de protéger les protéines cellulaires contre l'oxydation. Dans ce contexte, (**Belmehdi, O et al., 2023**) ont montré que la propolis possède une forte activité antioxydante et cytoprotectrice grâce à ses constituants bioactifs.

Les résultats obtenus montrent une augmentation très significative des taux de malondialdéhyde (MDA) dans le groupe ALZ par rapport au groupe témoin (T), traduisant une intensification importante de la peroxydation lipidique au niveau cérébral. Le MDA est l'un des principaux produits terminaux issus de l'oxydation des lipides membranaires par les espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui en fait un biomarqueur fiable du stress oxydatif cérébral. Cette augmentation observée dans le groupe ALZ suggère que l'induction de la maladie d'Alzheimer a provoqué des dommages oxydatifs importants au niveau des membranes neuronales.



Le cerveau est particulièrement vulnérable au stress oxydatif en raison de sa forte consommation en oxygène, de sa richesse en acides gras polyinsaturés et de la faible capacité relative de ses systèmes antioxydants.

Ainsi, l'élévation du MDA observée dans notre étude reflète une altération des membranes neuronales et mitochondriales pouvant conduire à une dysfonction synaptique et à la mort neuronale progressive. Selon **(Singh, S et al.,2024)**, l'augmentation du MDA constitue l'un des indicateurs majeurs du déséquilibre oxydatif impliqué dans les maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer. Nos résultats concordent également avec ceux de **(Varesi, A et al.,2023)**, qui ont rapporté que la peroxydation lipidique joue un rôle central dans la neurodégénérescence en favorisant les dommages mitochondriaux, l'agrégation du peptide β -amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Ces mécanismes contribuent directement à la progression des lésions cérébrales observées dans la maladie d'Alzheimer. **(Kholardi, I. A et al.,2025)**, Dans notre étude, le traitement par la propolis (ALZ-PD1 et ALZ-PD2) ainsi que par la Rivastigmine (ALZ-STD) a entraîné une diminution significative des taux de MDA par rapport au groupe ALZ non traité. Cette réduction indique une inhibition de la peroxydation lipidique et une amélioration du statut oxydatif cérébral. L'effet observé semble plus important dans le groupe ALZ-PD2, suggérant un effet dose-dépendant de la propolis. Cette activité antioxydante pourrait être attribuée à la richesse de la propolis en flavonoïdes et composés phénoliques tels que la quercétine, la pinocembrine et l'acide caféique phénéthyl ester (CAPE), capables de neutraliser les radicaux libres et de protéger les membranes neuronales contre les dommages oxydatifs. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **(Malekahmadi, M et al.,2023)**, qui ont montré que la supplémentation en propolis réduit significativement les concentrations de MDA et améliore les défenses antioxydantes dans différents modèles expérimentaux. De même, **(Bahari, H et al., 2025)** ont observé que la propolis diminuait les marqueurs de peroxydation lipidique et limitait les dommages cellulaires induits par le stress oxydatif. L'ensemble de ces résultats suggère que la propolis exerce un effet neuroprotecteur important contre le stress oxydatif cérébral induit par la maladie d'Alzheimer, en réduisant la peroxydation lipidique et en protégeant les structures neuronales contre les dommages oxydatifs.

Par ailleurs, **(Nazari-Bonab, H et al.,2023)** ont rapporté que la supplémentation en propolis entraînait une diminution des concentrations de MDA, particulièrement à des doses supérieures ou égales à 1000 mg/jour et pour des durées de traitement inférieures à 11 semaines. Les auteurs ont observé une réduction significative du MDA dans ces conditions, suggérant que l'effet antioxydant de la propolis dépend à la fois de la dose administrée et de la durée de supplémentation.



Ces observations soutiennent nos résultats, notamment l'effet plus prononcé observé dans le groupe ALZ-PD2, et renforcent l'hypothèse d'un effet dose-dépendant de la propolis sur la réduction de la peroxydation lipidique cérébrale.

Les résultats obtenus montrent une diminution très significative des taux de glutathion réduit (GSH) dans le groupe ALZ par rapport au groupe témoin (T), traduisant un épuisement de défenses antioxydantes cérébrales face à l'excès des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le GSH joue un rôle essentiel dans la protection des cellules neuronales contre les dommages oxydatifs et le maintien de l'équilibre redox intracellulaire. Les faibles niveaux observés dans le groupe ALZ indiquent une altération importante du système antioxydant cérébral favorisant la progression des lésions neurodégénératives. En revanche, le traitement par la propolis, particulièrement à la dose élevée (ALZ-PD2), a significativement augmenté les niveaux de GSH, suggérant une restauration des défenses antioxydantes grâce aux propriétés antioxydantes des composés phénoliques et flavonoïdes présents dans la propolis. Selon **(Oniciuc, Let al.,2023)**, le déficit en antioxydants intracellulaires tels que le GSH contribue fortement à la progression de la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont montré qu'une diminution du GSH entraîne une augmentation de la sensibilité neuronale aux dommages oxydatifs et accélère les mécanismes de dégénérescence cellulaire. De même, **(Corbacho-Alonso, N et al.,2023)** ont rapporté que la réduction des niveaux de GSH est étroitement associée aux dysfonctionnements mitochondriaux, à l'accumulation des ROS et à la mort neuronale dans les maladies neurodégénératives. Dans notre étude, l'augmentation significative du GSH dans les groupes traités par la propolis, particulièrement dans le groupe ALZ-PD2, suggère une restauration des mécanismes antioxydants cérébraux et une amélioration du statut redox cellulaire. Cette amélioration pourrait être liée à la richesse de la propolis en composés phénoliques et flavonoïdes capables d'activer les voies antioxydantes cellulaires et de limiter les dommages oxydatifs neuronaux. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par **(Bhargava, P et al.,2021)**, qui ont montré que la propolis stimule les systèmes antioxydants cellulaires et augmente les niveaux du glutathion réduit grâce à ses propriétés antiradicalaires et anti-inflammatoires. Les auteurs ont suggéré que les flavonoïdes présents dans la propolis favorisent la régénération du GSH et réduisent l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène dans les tissus soumis au stress oxydatif.

Parallèlement, **(Kholardi, I. A et al.,2025)** ont mis en évidence une diminution importante des taux de GSH dans le groupe non traité, indiquant un affaiblissement des défenses antioxydantes cellulaires. L'administration de la propolis a significativement restauré les niveaux de GSH aux deux doses étudiées, particulièrement à la dose de 200 mg/kg, suggérant ainsi un effet protecteur



de la propolis contre le stress oxydatif grâce à ses propriétés antioxydantes et sa capacité à renforcer les systèmes de défense cellulaire. L'ensemble de ces résultats suggère que la propolis exerce un effet neuroprotecteur important au niveau cérébral en renforçant les défenses antioxydantes endogènes et en limitant les dommages induits par le stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer.

Les résultats obtenus montrent une diminution significative de l'activité de la catalase (CAT) dans le groupe ALZ par rapport au groupe témoin (T), traduisant une altération importante des défenses enzymatiques antioxydantes au niveau cérébral. Comme l'illustre notre graphique, le groupe ALZ présente les valeurs les plus faibles de l'activité catalasique, indiquant une incapacité des cellules neuronales à éliminer efficacement le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), favorisant ainsi l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène et les dommages oxydatifs cérébraux. La catalase joue un rôle essentiel dans la détoxification du H_2O_2 en le transformant en eau et en oxygène, empêchant ainsi la formation des radicaux hydroxyles hautement toxiques pour les neurones. Selon **(Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019))**, le dysfonctionnement des enzymes antioxydantes telles que la catalase contribue fortement à l'accumulation du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer. De même, **(Varesi, A et al., 2023)**, ont montré que la diminution de l'activité CAT favorise les lésions neuronales, les dysfonctionnements mitochondriaux et la progression des processus neurodégénératifs. Dans notre étude, les groupes traités par la propolis (ALZ-PD1 et ALZ-PD2) ont montré une augmentation de l'activité catalasique par rapport au groupe ALZ non traité, avec un effet plus important dans le groupe ALZ-PD2, suggérant un effet dose-dépendant de la propolis. Le traitement standard (STD) a également amélioré l'activité CAT, mais l'effet observé avec la dose élevée de propolis semble plus marqué. Cette amélioration suggère un effet neuroprotecteur important de la propolis contre le stress oxydatif cérébral. L'effet bénéfique de la propolis pourrait être attribué à sa richesse en flavonoïdes et composés phénoliques capables d'activer la voie NRF2/ARE, impliquée dans la régulation des enzymes antioxydantes cellulaires. **(Oniciuc, Let al., 2023)** ont confirmé que les polyphénols naturels stimulent l'expression des enzymes antioxydantes telles que la catalase et réduisent les dommages oxydatifs au niveau cérébral. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que la propolis possède une forte capacité de neutralisation des radicaux libres et contribue à la protection des tissus contre le stress oxydatif **(Mohammadzadeh et al., 2007 ; Tian et al., 2023 ; Wieczorek et al., 2022)**.

L'ensemble des résultats obtenus confirme l'implication majeure du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer expérimentale, comme en témoignent l'augmentation du MDA et la diminution des protéines totales, du GSH et de l'activité de la catalase dans les tissus cérébraux.



Les traitements par la propolis, particulièrement à la dose de 200 mg/kg, ont permis une amélioration significative du statut antioxydant cérébral en réduisant les dommages oxydatifs et en renforçant les défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques.

Ces effets pourraient être attribués à la richesse de la propolis en composés phénoliques et flavonoïdes à forte activité antioxydante. Ainsi, la propolis apparaît comme une substance naturelle prometteuse dans la prévention et la limitation des altérations oxydatives associées aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

❖ Les altérations histopathologiques observées dans le cortex cérébral du groupe modèle Alzheimer (ALZ), induit par l'administration d' AlCl_3 associée au D-galactose, traduisent l'installation d'un processus neurodégénératif important caractérisé par des lésions neuronales, des hémorragies focales ainsi que des enchevêtrements neurofibrillaires. Ces observations sont en accord avec les travaux de **(Liaquat et al., 2017)**, qui ont rapporté que l'administration combinée d' AlCl_3 et du D-galactose induit des altérations histologiques sévères du tissu cérébral, associées à des déficits cognitifs et à une augmentation du stress oxydatif. De même, **(Haider et al., 2020)** ont montré que ce modèle expérimental reproduit plusieurs caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer, notamment la dégénérescence neuronale et la désorganisation de l'architecture corticale.

Dans la présente étude, les groupes traités par la propolis aux doses de 100 mg/kg et 200 mg/kg ont montré une amélioration notable de l'organisation histologique du cortex cérébral, avec une réduction importante des lésions observées chez le groupe ALZ non traité. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par **Belmehdi et al. (2023)**, qui ont souligné que la propolis possède d'importantes propriétés neuroprotectrices grâce à sa richesse en flavonoïdes et composés phénoliques bioactifs. Ces composés exercent une activité antioxydante et anti-inflammatoire capable de réduire la peroxydation lipidique, le stress oxydatif et les dommages neuronaux impliqués dans la neurodégénérescence.

Par ailleurs, l'amélioration histologique observée dans les groupes traités pourrait être liée à la capacité de la propolis à préserver l'intégrité membranaire neuronale et à limiter les processus apoptotiques induits par la toxicité de l'aluminium. Des résultats similaires ont été rapportés par **(Abbas et al., 2019)**, qui ont montré qu'un traitement à activité antioxydante permettait de restaurer l'architecture cérébrale et de réduire les lésions neuronales induites expérimentalement par AlCl_3 .

Enfin, le groupe traité par la rivastigmine a présenté une structure corticale proche de l'aspect normal, confirmant son efficacité dans la limitation des altérations neuropathologies associées à la maladie d'Alzheimer.



L'ensemble de ces résultats suggère ainsi que la propolis exerce un effet neuroprotecteur significatif contre les lésions corticales induites par AlCl_3 et le D-galactose, particulièrement à la dose de 200 mg/kg, qui semble présenter l'effet le plus marqué.

Les résultats de l'analyse histologique de l'hippocampe ont montré que le groupe modèle Alzheimer (ALZ), induit par l'administration combinée d' AlCl_3 et du D-galactose, présentait d'importantes altérations histopathologiques caractérisées par la présence de cellules pycnotiques, de vacuolisations neuronales, d'une dégénérescence neurofibrillaire ainsi que d'une accumulation de plaques séniles. Ces modifications traduisent une neurodégénérescence importante au niveau hippocampique, structure cérébrale essentielle dans les mécanismes d'apprentissage et de mémoire. Des observations similaires ont été rapportées par **(Liaquat et al., 2017)**, qui ont montré que la co-administration d' AlCl_3 et du D-galactose induit des lésions neuronales sévères au niveau hippocampique, accompagnées d'un déficit cognitif et d'une augmentation marquée du stress oxydatif. De même, **(Haider et al., 2020)** ont observé une désorganisation de l'architecture hippocampique associée à une dégénérescence neuronale dans un modèle expérimental similaire de maladie d'Alzheimer.

Dans la présente étude, les groupes traités par la propolis aux doses de 100 mg/kg (ALZ-PD1) et 200 mg/kg (ALZ-PD2) ont montré une amélioration notable de l'organisation histologique de l'hippocampe, avec une réduction des lésions cellulaires observées chez le groupe ALZ non traité. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par **(Silveira et al., 2021)**, qui ont montré que la propolis et certains de ses principaux composés bioactifs, notamment le CAPE (caffeic acid phenethyl ester) et la pinocembrine, exercent des effets neuroprotecteurs importants grâce à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anti-apoptotiques.

L'effet protecteur observé dans notre étude pourrait être attribué à la richesse de la propolis en flavonoïdes et composés phénoliques capables de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène, de réduire la peroxydation lipidique et de limiter les dommages neuronaux induits par le stress oxydatif. **(Rivera-Yañez et al., 2021)** ont également rapporté que la propolis possède un potentiel thérapeutique important dans plusieurs maladies chroniques et neurodégénératives grâce à ses propriétés biologiques et neuroprotectrices. Ces mécanismes pourraient expliquer l'atténuation des altérations histologiques observées dans les groupes traités, particulièrement à la dose de 200 mg/kg qui a montré l'effet protecteur le plus marqué.

Conclusion et perspectives



La maladie d'Alzheimer représente aujourd'hui l'un des principaux défis de santé publique en raison de sa prévalence croissante et de son impact considérable sur la qualité de vie des patients. Cette affection neurodégénérative est caractérisée par une détérioration progressive des fonctions cognitives, mnésiques et comportementales, résultant notamment du stress oxydatif, de l'inflammation neuronale et de la dégénérescence des cellules nerveuses. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge thérapeutique de cette maladie, les traitements actuellement disponibles demeurent essentiellement symptomatiques et ne permettent pas de stopper l'évolution du processus neurodégénératif. Dans ce contexte, la recherche de nouvelles approches thérapeutiques naturelles, capables de protéger les neurones et de limiter les dommages oxydatifs, constitue une voie de recherche particulièrement prometteuse.

Le présent travail avait pour objectif d'évaluer les propriétés phytochimiques, antioxydantes et neuroprotectrices d'un extrait hydro-éthanolique de propolis issue de l'Ouest algérien, ainsi que son efficacité dans un modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer induite par le D-galactose et le chlorure d'aluminium chez le rat.

Les résultats de la caractérisation phytochimique ont mis en évidence une richesse importante de l'extrait en métabolites secondaires bioactifs, notamment en polyphénols, flavonoïdes, tanins et autres composés phénoliques. La quantification des polyphénols totaux et des flavonoïdes a confirmé la forte teneur de l'extrait en molécules reconnues pour leurs propriétés biologiques. L'analyse FTIR-ATR a également révélé la présence de plusieurs groupes fonctionnels caractéristiques des composés phénoliques, aromatiques et terpéniques, confirmant ainsi la complexité chimique et la richesse de la propolis étudiée.

L'évaluation de l'activité antioxydante par les méthodes DPPH, ABTS et CAT a démontré que l'extrait possède un pouvoir antioxydant important, capable de neutraliser les radicaux libres et de limiter les phénomènes d'oxydation. Ces résultats suggèrent que les composés phénoliques présents dans la propolis contribuent largement à ses propriétés protectrices contre le stress oxydatif.

L'étude *in vivo* a permis de montrer que l'administration de la propolis améliore significativement les performances cognitives et comportementales des rats soumis au modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer. Les tests comportementaux réalisés, notamment ceux évaluant la mémoire spatiale de travail, la mémoire spatiale de référence conditionnée, l'activité locomotrice, le comportement exploratoire et les fonctions cognitives générales, ont mis en évidence une amélioration significative chez les animaux traités par la propolis comparativement au groupe Alzheimer non traité. Cet effet était particulièrement marqué à la dose de 200 mg/kg, suggérant un effet dose-dépendant de l'extrait.

Les analyses biochimiques ont confirmé ces observations en montrant une réduction significative



du taux de malondialdéhyde (MDA), marqueur de la peroxydation lipidique, associée à une augmentation des défenses antioxydantes endogènes représentées par le glutathion réduit (GSH) et la catalase (CAT). Ces résultats témoignent de la capacité de la propolis à restaurer l'équilibre oxydant-antioxydant perturbé par la neurodégénérescence.

Par ailleurs, les observations histologiques réalisées au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral ont révélé que la propolis exerce un effet neuroprotecteur notable. Les animaux traités ont présenté une réduction des lésions neuronales, une diminution des altérations histopathologiques et une meilleure préservation de l'architecture tissulaire par rapport au groupe Alzheimer non traité. Ces observations confirment l'action protectrice de la propolis sur le tissu cérébral et soutiennent les résultats obtenus lors des analyses comportementales et biochimiques. Dans l'ensemble, les résultats obtenus au cours de cette étude démontrent que la propolis constitue une source naturelle riche en composés bioactifs capables d'exercer des effets antioxydants et neuroprotecteurs significatifs. Son administration a permis d'atténuer les troubles cognitifs, comportementaux, biochimiques et histologiques induits par la maladie d'Alzheimer expérimentale. Ces observations suggèrent que la propolis pourrait représenter une approche thérapeutique complémentaire intéressante dans la prévention et la limitation de la neurodégénérescence associée à cette pathologie.

Toutefois, bien que les résultats obtenus soient particulièrement encourageants, des études complémentaires demeurent nécessaires afin d'identifier précisément les molécules responsables de ces effets, d'élucider leurs mécanismes d'action au niveau moléculaire et cellulaire. Il serait également pertinent d'approfondir l'évaluation des mécanismes neuroprotecteurs de la propolis par le dosage de l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE), biomarqueur important de la fonction cholinergique impliquée dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, et d'évaluer leur efficacité ainsi que leur innocuité à long terme chez l'Homme. De futures investigations cliniques permettront ainsi de confirmer le potentiel thérapeutique de la propolis dans la prévention et la prise en charge des maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer.

Références bibliographiques



A

Abbas, O. A., Ibrahim, I. G., & Abdel-Gawad, E. I. (2019). Therapeutic effects of nano-HAp in a rat model of AlCl₃-induced neurotoxicity. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18(3), 1309–1322.

Ahmad, S., et al. (2023). Neuroprotective effects of plant polyphenols in memory impairment models. *Neurochemistry International*, 168, 105575.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105575>

Ahmadi, S., Khaledi, S., Ahmadi, K., & Hassanzadeh, K. (2025). Amyloid Beta in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Biomarker Potential, and Therapeutic Targets. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 31(12), e70688.

Ahmed, S., Rahman, M., & Lee, J. (2025). Therapeutic potential of medicinal plants against oxidative stress and chronic diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1456321.

Aktary, N., Jeong, Y., Oh, S., Shin, Y., Sung, Y., Rahman, M., et al. (2025). Unveiling the therapeutic potential of natural products in Alzheimer's disease: Insights from in vitro, in vivo, and clinical studies. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1601712.

Akyuz, E., Arulsamy, A., Aslan, F. S., Sarisözen, B., Guney, B., Hekimoglu, A., ... & Shaikh, M. F. (2025). An expanded narrative review of neurotransmitters on Alzheimer's disease: the role of therapeutic interventions on neurotransmission. *Molecular Neurobiology*, 62(2), 1631-1674.

Alarjani, K. M., Yehia, H. M., Badr, A. N., Ali, H. S., Al-Masoud, A. H., Alhaqbani, S. M., ... & Abdel-Maksoud, M. (2024). Antimicrobial impact of a propolis/PVA/chitosan composite and its prospective application against methicillin resistance bacterial infection. *Frontiers in Nanotechnology*, 6, 1387933.

Alghutaimel, H., Matoug-Elwerfelli, M., Alhaji, M., Albawardi, F., Nagendrababu, V., & Dummer, P. M. H. (2024). Propolis use in dentistry: a narrative review of its preventive and therapeutic applications. *International dental journal*, 74(3), 365-386.

Ali, N. H., et al. (2026). Protective effects of propolis against bisphenol A-induced hepatorenal toxicity in male rats. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 15(1).

Allegrì, R., & Bagnati, P. (2024). New Alzheimer's disease diagnostic criteria 2024: Biological vs Clinical-biological criteria. *Journal of Applied Cognitive Neuroscience*, 5(2), 1- 10.

Alsarayrah, N. A., et al. (2025). Stingless bee propolis: A comprehensive review of chemical constituents and health efficacy. *Natural Products and Bioprospecting*.



- Alum, E. U., Uti, D. E., Egba, S. I., Ugwu, O. P. C., & Aja, P. M. (2025).** The role of phytochemicals in Age-Related cognitive decline: A natural solution for brain health. *Natural Product Communications*, 20(6), 1934578X251350761.
- Arteman, A., et al. (2025).** Anti-Alzheimer effects of propolis: A review of cognitive enhancement through antioxidant pathways. *Journal of Natural Products and Research*.
- Arteman, K. D. S., Rocha, P. D. S., Leite, D. F., Santos, E. D. D., Campos, J. F., & Picoli, S. U. (2025).** *Plebeia catamarcensis* and *Tetragonisca fiebrigi* propolis promotes longevity and anti-Alzheimer effects in *Caenorhabditis elegans*. *PLOS ONE*, 20(6), e0321487.
- Ayad, A. S., Benchaabane, S., Daas, T., Smagghe, G., & Loucif-Ayad, W. (2025).** Propolis stands out as a multifaceted natural product: meta-analysis on its sources, bioactivities, applications, and future perspectives. *Life*, 15(5), 764.
- Azahar, N. F., Abd Gani, S. S., & Mokhtar, N. F. K. (2023).** Evaluating Biological Properties of Stingless Bee Propolis. *Molecules*, 28(11), 4455.

B

- Bahari, H., Shahraki Jazinaki, M., Aliakbarian, M., Rashidmayvan, M., Golafrouz, H., Rahnema, I., ... & Malekahmadi, M. (2025).** Propolis supplementation on inflammatory and oxidative stress biomarkers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in nutrition*, 12, 1542184.
- Balci, N. (2025).** Evaluation of antioxidant and enzyme inhibition properties of Siran propolis: Correlations with phenolic content determined by LC–MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*.
- Balkhi, S., Di Spirito, A., Poggi, A., & Mortara, L. (2025).** Immune modulation in Alzheimer's disease: From pathogenesis to immunotherapy. *Cells*, 14(4), 264.
- Ballouk, M. A., Altinawi, M., & Fudalej, P. S. (2025).** The multifaceted therapeutic potential of propolis: An integrative report on its pharmacological properties and emerging advances. *Discover Applied Sciences*, 7, 962.
- Bankova V., Popova M., Trusheva B. (2021).** Chemical diversity of propolis and its biological activity: A review. *Journal of Apicultural Research*, 60(4), 1–15.
- Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2014).** Propolis chemical composition and biological



activity: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 154(2), 433–442.

Başığmez, M., et al. (2026). Protective effects of propolis against metaflumizone-induced cardiotoxicity. *Archives of Toxicology*.

Begum, R., Thota, S., Abdulkadir, A., Kaur, G.,

Bagam, P., Batra, S., & Banerjee, M. (2022). Role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Biomolecules*, 12(2), 237.

Belmehdi, O., El Meniy, N., Bouyahya, A., El Baaboua, A., El Omari, N., Gallo, M., ... & Abrini, J. (2023). Recent advances in the chemical composition and biological activities of propolis. *Food Reviews International*, 39(9), 6078-6128.

Belmehdi, O., El Meniy, N., Bouyahya, A., et al. (2023). Recent advances in the chemical composition and biological activities of propolis. *Food Reviews International*, 39(9), 6078–6128.

Belyagoubi-Benhammou, N., Bekkara, F. A., Gherib, A., et al. (2024). Comparative Molecular Profiling and Bioactivity Analysis of Algerian Propolis: Antioxidant, Antibacterial Activities, and In Silico NRF2-KEAP1 Pathway Modulation. *Biomolecules*, 47(9), 761.

Bermejo-Pareja, F., & Del Ser, T. (2024). Controversial past, splendid present, unpredictable future: a brief review of Alzheimer disease history. *Journal of Clinical Medicine*, 13(2), 536.

Berthier, M. L., Sosa-Welford, A., Orozco-Arroyave, J. R., López-Barroso, D., Torres-Prioris, M. J., Dávila, G., & García, A. M. (2026). Speech and language outcome measures in clinical trials of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 26(1), 15-34.

Better, M. A. (2023). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 19(4), 1598-1695.

Bhandary SK, Kumari NS, Bhat VS, Sharmila K.P, Bekal MP (2012). Preliminary phytochemical screening of various extracts of punica granatum peel, whole fruit and seeds. *Journal of Health and Allied Sciences NUJHS* 2(4): 34-38. DOI: 10.1055/s-0040-1703609

Bhargava, P., Mahanta, D., Kaul, A., Ishida, Y., Terao, K., Wadhwa, R., & Kaul, S. C. (2021). Experimental evidence for therapeutic potentials of propolis. *Nutrients*, 13(8), 2528.

Bittencourt, M. L., Ribeiro, P. R., Franco, L. D., et al. (2021). Chemical composition and bioactivity of propolis: influence of ethanolic extraction conditions. *Journal of Apicultural Research*, 60(4), 1–12.



Boufadi, Y. M., Soubhye, J., Riazi, A., et al. (2021). Protective Effect of Honey and Propolis against Gentamicin-Induced Oxidative Stress and Hepatorenal Damages. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 9719906.

Bouzahouane, H., Ayari, A., Guehria, I., & Riah, O. (2021). Propolis: antimicrobial activity and chemical composition analysis. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 10(6).

Brady, B., Zheng, L., Kootar, S., & Anstey, K. J. (2024). Sex and gender differences in risk scores for dementia and Alzheimer's disease among cisgender, transgender, and non-binary adults. *Alzheimer's & Dementia*, 20(1), 5-15.

Bruneton J (1999). Pharmacognosie – Phytochimie- Plantes médicinales, 3e Édition. Éditions Tec & Doc et médicales internationales. F 94234 Cachan, Paris (France) ; 1120 pp.

Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 148-160. DOI: 10.1038/s41583-019-0132-6

C

Caliman-Sturdza, O. A., Vaz, J. A., Lupaescu, A. V., Lobiuc, A., Bran, C., & Gheorghita, R. E. (2026). Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Probiotic Strains. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(2), 1079.

Câmara, J. S., Perestrelo, R., Ferreira, R., Berenguer, C. V., Pereira, J. A., & Castilho, P.

C. (2024). Plant-derived terpenoids: A plethora of bioactive compounds with several health functions and industrial applications—A comprehensive overview. *Molecules*, 29(16), 3861.

Castro, M. L., Otero, M. J., & Salatino, A. (2023). Bioactive compounds in propolis and their pharmacological relevance. *Phytochemistry Reviews*, 22, 1–25.

Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1158198.

Chen, X., Tian, Q., Gao, M., Wang, H., & Zhao, Y. (2025). Lingguizhugan decoction enhances autophagy of Alzheimer's disease via regulating the mTOR/p70s6K pathway in vivo and in vitro.



Frontiers in Aging Neuroscience, 17.

Corbacho-Alonso, N., Rodríguez-Sánchez, E., Sastre-Oliva, T., Mercado-García, E., Perales-Sánchez, I., Juárez-Alia, C., ... & Barderas, M. G. (2023). Global oxidative status is linked to calcific aortic stenosis: The differences due to Diabetes Mellitus and the effects of metformin. *Antioxidants*, 12(5), 1024.

Cummings, J. L., Atri, A., Feldman, H. H., Hansson, O., Sano, M., Knop, F. K., ... & Scheltens, P. (2025). evoke and evoke+: design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 17(1), 14.

Cummings, J. L., Brubaker, M., Selzler, K. J., Gonzalez, S. T., Patel, M., & Stahl, S. M. (2024). An overview of the pathophysiology of agitation in Alzheimer's dementia with a focus on neurotransmitters and circuits. *CNS spectrums*, 29(5), 316-325.

Cunha, I. B. S., Freires, I. A., & Rosalen, P. L. (2020). Optimization of propolis extraction methods and influence on bioactive compounds. *Industrial Crops and Products*, 154, 112–120.

D

Da Rosa, C., Bueno, I. L., Quaresma, A. C. M., & Longato, G. B. (2022). Healing potential of propolis in skin wounds evidenced by clinical studies. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1143.

Da Silva, F. R., de Alencar, S. M., Thomazini, M., et al. (2021).

Chemical composition and biological activities of propolis: A review of recent studies. *Food Research International*, 140, 110028.

Da Silva, J. F., Rocha, B. A., & Neto, J. J. (2021). Effect of extraction time on phenolic yield from propolis extracts. *Journal of Food Science and Technology*, 58(9), 3450–3458.

Daleprane, J. B., & Abdalla, D. S. (2013). Emerging roles of propolis: antioxidant, cardioprotective, and antiangiogenic actions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 175135.

Daly, T. (2025). The meanings of Alzheimer's disease. *Philosophy of Medicine*, 6(1).

Danpanichkul, P., Pang, Y., Kim, D., Auttapracha, T., Chan, S. Y., Kim, D. H., ... & Wijarnpreecha, K. (2025). Disproportionately rising mortality rates of alcohol-associated acute pancreatitis: analysis from centers for disease control and prevention database (2011– 2020). *Pancreatology*, 25(4), 508-515.



De Almeida, A. J. P. O., de Oliveira, J. C. P. L., da Silva Pontes, L. V., de Souza Júnior,

J. F., Gonçalves, T. A. F., Dantas, S. H., ... & de Medeiros, I. A. (2022). ROS: basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022(1), 1225578.

De la Fuente Garcia, S., Ritchie, C. W., & Luz, S. (2020). Artificial intelligence, speech, and language processing approaches to monitoring Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1547-1574.

De Lima, E. P., et al. (2025). Polyphenols, alkaloids, and terpenoids against neurodegeneration: Evaluating the neuroprotective effects of phytochemicals. *Metabolites*, 15(2), 124.

Diallo A (2005). Thèse de doctorat. Etude de la phytochimie et des activités Biologiques de *Syzygium guineense* Willd. (Myrtaceae). Université de Bamako. Mali.

Djebli, N., & Zerrouki, S. (2013). Behavioral effects of anxiety in Alzheimer's disease models. *Neuroscience Letters*, 528, 32–37.

Djebli, N., et al. (2026). Royal jelly mitigates cognitive decline and anxiety in female mice: A promising natural neuroprotective solution for Alzheimer's disease. *Current Issues in Molecular Biology*, 6(1), 8.

Djedid, N., Boubekri, H., Bendjeffal, H., Mamine, H., Tifouti, I., Boukachabia, M., ... & Bouaroudj, T. (2026). Box-Behnken Optimization, Morphological, Optical, and Electrical Properties of Polyaniline Thin Films Deposited Using the Chemical Bath Deposition Method. *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 1-25.

Dohou N, Yamni K, Tahrouch S, Idrissi Hassani LM, Badoc A, Gmira N (2003). Screening phytochimique d'une endémie ibéro-marocaine, *Thymelaea lathyroides*. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*. 142: 61-78.

Dominguez-Gortaire, J., Ruiz, A., Porto-Pazos, A. B., Rodriguez-Yanez, S., & Cedron, F. (2025). Alzheimer's disease: exploring pathophysiological hypotheses and the role of machine learning in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1004.

Dos Santos, C. M., de Souza Mesquita, L. M., Braga, A. R. C., & De Rosso, V. V. (2021). Red propolis as a source of antimicrobial phytochemicals: extraction using high-performance alternative solvents. *Frontiers in Microbiology*, 12, 659911.



Douichene, S., Djebli, N., & Zerrouki, K. (2012). Neuroprotective effect of curcumin with a fixator of absorption against both aluminium neurotoxicity and Alzheimer's disease (experimental studies in mice). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(10), 3837.

Dutra, R. P., Abreu, B. V., Cunha, M. S., et al. (2021). Phenolic profile and antioxidant properties of hydroethanolic propolis extracts. *Food Research International*, 140, 110069.

E

El-Didamony, S. E., Gouda, H. I., Zidan, M. M., & Amer, R. I. (2024). Bee products: An overview of sources, biological activities and advanced approaches used in apitherapy application. *Biotechnology Reports*, 44, e00862

El-Guendouz S., Al-Waili N., Aazza S. et al. (2022). FTIR characterization and antioxidant activity of Mediterranean propolis extracts. *Molecules*, 27(9), 2874.

El-Sakhawy, M. (2023). Propolis harvesting and extraction. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66(1), 313-321.

El-Sakhawy, M., Salama, A., & Mohamed, S. A. (2024). Propolis applications in food industries and packaging. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 14(13), 13731-13746.

El-Sayed, N. S., & Bayan, Y. (2014). Possible role of resveratrol targeting estradiol and neprilysin pathways in lipopolysaccharide model of Alzheimer disease. In *GeNeDis 2014: Neurodegeneration* (pp. 107-118). Cham: Springer International Publishing.

Engelhardt, E., Resende, E. D. P. F., & Gomes, K. B. (2024). Physiopathological mechanisms underlying Alzheimer's disease: a narrative review. *Dementia & Neuropsychologia*, 18, e2024VR01.

F

Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., ... & Hamidi, S. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795-820.

Fekete, M., Varga, P., Ungvari, Z., Fekete, J. T., Buda, A., Szappanos, Á., ... & Györfy,



B. (2025). The role of the Mediterranean diet in reducing the risk of cognitive impairment, dementia, and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Geroscience*, 47(3), 3111-3130.

Forma, E., & Bryś, M. (2021). Anticancer activity of propolis and its compounds. *Nutrients*, 13(8), 2594.

Fouad, M. A., Salah, N. B., Gamarra, M. A., Belgacem, M. B., Mabrouk, A. B., Belhadjali, H., & Zili, J. (2025). Dermatite allergique de contact à la propolis: forme pustuleuse induite par le miel. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie-FMC*, 5(8), A146.

Frisoni, G. B., Festari, C., Massa, F., Ramusino, M. C., Orini, S., Aarsland, D., ... & Nobili,

F. (2024). European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *The Lancet Neurology*, 23(3), 302-312.

G

Gasbarri, C., & Angelini, G. (2025). Behind the therapeutic effects of royal jelly: recent advances in the specific properties of 10-hydroxydecanoic acid. *Molecules*, 30(13), 2694.

Graikou, K., Papachristos, D. P., Dallakyan, M., et al. (2019). Chemical composition of propolis and antimicrobial activity. *Natural Product Research*, 33(10), 1529–1535.

Gruffydd-Jones, K. (2025). BTS/NICE/SIGN guideline for asthma 2024: Diagnosis, monitoring and chronic asthma management. How does this compare to GINA 2024. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*, 35(1), 22.

Gunday, E. (2026). Alzheimer's disease and contemporary therapeutic approaches: Recent advances in natural products. *Pharmaceuticals*, 5(1), 21.

Guo, H., et al. (2025). Antioxidant and anti-inflammatory properties of propolis extract in restoring spatial memory reference. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 184, 117-130.

Gupta, N., Verma, S., & Patel, K. (2025). Recent advances in the therapeutic applications of *Curcuma longa* and curcumin. *Chinese Medicine*, 20(1), 115.

H

Haider, S., Liaquat, L., Ahmad, S., et al. (2020). Naringenin protects $AlCl_3$ /D-galactose induced neurotoxicity in rat model of AD via attenuation of acetylcholinesterase levels and



inhibition of oxidative stress. *PLoS ONE*, 15(1), e0227631.

Haider, S., Liaquat, L., Ahmad, S., et al. (2020). Naringenin protects $AlCl_3$ /D-galactose induced neurotoxicity in rat model of AD via attenuation of acetylcholinesterase levels and inhibition of oxidative stress. *PLoS ONE*, 15(1), e0227631.

Hall, M. I. (2021). Law and dementia: Family context and the experience of dementia in old age. In *Disability, Care and Family Law* (pp. 203-229). Routledge.

Hao, M., & Chen, J. (2025). Trend analysis and future predictions of global burden of alzheimer's disease and other dementias: a study based on the global burden of disease database from 1990 to 2021. *BMC medicine*, 23(1), 378.

Hardy, J., & Escott-Price, V. (2025). The genetics of neurodegenerative diseases is the genetics of age-related damage clearance failure. *Molecular Psychiatry*, 30, 2748–2753.

Hein, Z. M., Karikalan, B., Gopalakrishna, P. K., Dhevi, K., Alkatiri, A., Hussan, F., ... & Vishnumukkala, T. (2026). Toward a unified framework in molecular neurobiology of Alzheimer's disease: revisiting the pathophysiological hypotheses. *Molecular Neurobiology*, 63(1), 282.

Hellner, M., Winter, D., von Georgi, R., & Münstedt, K. (2008). Apitherapy: Usage and experience in German beekeepers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(4), 475-479.

Hering, H., Bus Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., & Chen, L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 211.

Hering, H., Bussiere, T., Liu, C. C., Glajch, K. E., Weihofen, A., Grogan, J., & Walsh, D.

M. (2025). A manifesto for Alzheimer's disease drug discovery in the era of disease-modifying therapies. *Molecular neurodegeneration*, 20(1), 88.

Hippius, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 5(1), 101-108.

Hossain, R., Quispe, C., Khan, R. A., Saikat, A. S. M., Ray, P., Ongalbek, D., ... & Cho,

W. C. (2022). Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. *Chinese*



medicine, 17(1), 100.

Hu, F., Lei, Y., Han, R., Zhang, X., & Liu, J. (2025). The efficacy and pharmacological mechanism of Guilingji to prevent Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17, 157.

Huang, S., Zhang, C. P., Wang, K., Li, G. Q. (2022). Recent advances in chemical composition and biological activities of propolis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 873456.

Hussain, I. (2011). Phytochemicals screening and antimicrobial activities of selected medicinal plants of Khyberpakhtunkhwa Pakistan. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(6), 746-750.

I

Ibrahim N., Zakaria A., Ismail N. et al. (2021). FTIR analysis and phytochemical characterization of propolis collected from different geographical origins. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(12), 7356–7364.

Ibrahim, F., Hassan, M., & Ali, R. (2025). Neuroprotective and anti-inflammatory effects of curcumin in chronic diseases. *Pharmaceuticals*, 19(1), 93.

Inagaki, R., et al. (2024). Preventive effect of propolis on cognitive decline in Alzheimer's disease model mice. *Neurobiology of Aging*, 139, 20–29.

Inagaki, R., et al. (2024). Preventive effect of propolis on cognitive decline in Alzheimer's disease model mice. *Neurobiology of Aging*.

Inagaki, R., Yamakuni, T., Saito, T., Saido, T. C., & Moriguchi, S. (2024). Preventive effect of propolis on cognitive decline in Alzheimer's disease model mice. *Neurobiology of Aging*, 139, 20-29.

Isidorov, V. A., Czyżewska, U., Jordan, M. J. (2020). Gas chromatographic analysis of propolis: Sterols and triterpenes profile. *Journal of Chromatography A*, 1612, 460641.

Iso-Markku, P., Kujala, U. M., Knittle, K., Polet, J., Vuoksima, E., & Waller, K. (2022).

Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *British journal of sports medicine*, 56(12), 701-709.

Ito, T., Degawa, T., & Okumura, N. (2023). Brazilian green propolis prevents Alzheimer's



disease-like cognitive impairment induced by amyloid- β in mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23, 416.

J

Jack Jr, C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., ... & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), 5143-5169.

Jiang, Q., Liu, J., Huang, S., Wang, X.-Y., Chen, X., Liu, G.-H., Ye, K., Song, W., Masters,

C. L., Wang, J., & Wang, Y.-J. (2025). Antiageing strategy for neurodegenerative diseases: From mechanisms to clinical advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 76.

Jobin, B. (2025). Le système olfactif central au sein des personnes à risque de développer la maladie d'Alzheimer (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).

Johnson, C. N., Evans, M. R., Blankenship, A. E., John, C. S., Rekowski, M. J., Washburn,

M. P., ... & Morris, J. K. (2025). Human skeletal muscle mitochondrial pathways are impacted by a neuropathologic diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 210, 106916.

Johnson, N., Liebreich, M., Kammen, D. M., Ekins, P., McKenna, R., & Staffell, I. (2025). Realistic roles for hydrogen in the future energy transition. *Nature Reviews Clean Technology*, 1(5), 351-371.

K

Kakkar, A., Singh, H., Singh, B. K., Kumar, A., Mishra, A. K., & Chopra, H. (2025). Neuroinflammation and Alzheimer's disease: Unravelling the molecular mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 108(1), 19-41.

Kandel, E. R. (2024). Essays on art and science. Columbia University Press.

Karmakar, R., Soni, S., Soni, V., & Patil, U. K. (2025). Potential of apitherapy in the management of cardiovascular diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 13, 100256.



Kasote, D., Bankova, V., & Viljoen, A. M. (2022). Propolis: Chemical diversity and challenges in quality control. *Phytochemistry Reviews*, 21(6), 1887-1911.

Kebal, L., Djebli, N., Pokajewicz, K., Mostefa, N., & Wieczorek, P. P. (2024). Antioxidant activity and effectiveness of fig extract in counteracting carbon tetrachloride-induced oxidative damage in rats. *Molecules*, 29(9), 1997.

Kebede, I. A., Gebremeskel, H. F., Ahmed, A. D., & Dule, G. (2024). Bee products and their processing: a review. *Pharm Pharmacol Int J*, 12(1), 5-12.

Khalil, M., Teunissen, C. E., Lehmann, S., Otto, M., Piehl, F., Ziemssen, T., ... & Kuhle, J. (2024). Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders—towards clinical application. *Nature Reviews Neurology*, 20(5), 269-287.

Khayyal, M. (2016). Prophylactic Effect Of Aqueous Propolis Extract Against Acute Experimental Hepatotoxicity In Vivo. *Zeitschrift für Naturforschung C*.

Kherrab, A., et al. (2024). Methanolic extract of propolis improves cognitive and behavioral functions in rats: Impact of chronic stress models. *Clinical and Experimental Neurobiology*.

Kholardi, I. A., Moghaddam, A. H., Bigdeli, M., & Jelodar, S. K. (2025). Neuroprotective Efficacy of Methanolic Extract of Propolis Against Early-Life Stress-Induced Oxidative and Inflammatory Damage: Involvement of the Nrf2–Keap1 Signaling Pathway. *IBRO Neuroscience Reports*.

Kholardi, I. A., Moghaddam, A. H., Bigdeli, M., & Jelodar, S. K. (2025). Neuroprotective Efficacy of Methanolic Extract of Propolis Against Early-Life Stress-Induced Oxidative and Inflammatory Damage: Involvement of the Nrf2–Keap1 Signaling Pathway. *IBRO Neuroscience Reports*.

Kiziltas, H., & Erkan, C. (2021). The effects of different beehives on propolis production and quality. *Food Science and Technology*, 41, 877-883.

Kolayli, S., & Keskin, M. (2020). Natural bee products and their apitherapeutic applications. *Studies in Natural Products Chemistry*, 66, 175-196.

Korovesis, D., Rubio-Tomás, T., & Tavernarakis, N. (2023). Oxidative stress in age- related neurodegenerative diseases: an overview of recent tools and findings. *Antioxidants*, 12(1), 131.



Koutarapu, S., Ge, J., Dulewicz, M., Srikrishna, M., Szadzińska, A., Wood, J., ... & Hanrieder, J. (2025). Chemical imaging delineates A β plaque polymorphism across the Alzheimer's disease spectrum. *Nature Communications*, 16(1), 3889.

Kruszka, J., Martyński, J., Szewczyk-Golec, K., Woźniak, A., & Nuskiewicz, J. (2025). The role of selected flavonoids in modulating neuroinflammation in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic potential. *Brain Sciences*, 15(5), 485.

Kumar, A., Sidhu, J., Lui, F., & Tsao, J. W. (2024). Alzheimer Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4\(9\), 9](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4(9), 9).

Kumar, P., Sharma, R., & Singh, V. (2025). Bioactive compounds and pharmacological importance of medicinal plants. *Plants*, 14(2), 198. <https://www.mdpi.com/2223-7747/14/2/198>

Kuns, B., Rosani, A., Patel, P., & Varghese, D. (2024). Memantine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., et al. (2020). Structure and antioxidant activity of polyphenols from propolis. *Molecules*, 25(24), 5647.

Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Historical aspects of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 964149.

L

Laczó, M., Svacova, Z., Lerch, O., Hort, J., & Vyhnalek, M. (2025). Spatial navigation deficits in early Alzheimer's disease: the role of biomarkers and APOE genotype. *Journal of Neurology*, 272(6), 438.

Lakhan, S. E., & Chawla, J. (2024). Alzheimer Disease. Medscape.

Lee, C. S., Cho, H. J., Lee, J. W., Son, H., Chai, J., & Kim, H. S. (2021). Adhesion GPCR latrophilin-2 specifies cardiac lineage commitment through CDK5, Src, and P38MAPK. *Stem Cell Reports*, 16(4), 868-882

Li, S., Gao, Y., Zhang, Y., Liu, H., & Chen, Z. (2025). Picroside II alleviates the progression of Alzheimer's disease via the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway. *NeuroMolecular Medicine*, 27, 68.

Li, Y., Chen, L., Zhang, L. (2021). Pigments and phenolic diversity in propolis from different



botanical origins. *Food Chemistry*, 337, 127729.

Liaquat, L., Ahmad, S., Sadir, S., et al. (2017). Development of Alzheimer-like symptoms following co-administration of $AlCl_3$ and D-gal in rats: A neurochemical, biochemical and behavioural study. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30(2), 647–653.

Liew, K. Y., Kamise, N. I., Ong, H. M., Aw Yong, P. Y., Islam, F., Tan, J. W., & Tham, C.

L. (2022). Anti-allergic properties of propolis: Evidence from preclinical and clinical studies. *Frontiers in pharmacology*, 12, 785371.

Liu, E., Zhang, Y., & Wang, J. Z. (2024). Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Translational Neurodegeneration*, 13(1), 45.

Liu, E., Zhang, Y., & Wang, J.-Z. (2024). Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies. *Translational Neurodegeneration*, 13(45).

Liu, M., Li, X., Chen, H., Pan, F., Zheng, X., Battino, M., ... & Peng, W. (2025). Propolis as a promising functional ingredient: A comprehensive review on extraction, bioactive properties, bioavailability, and industrial applications. *Food Science and Human Wellness*, 14(10), 9250236.

Liu, Y., Tan, Y., Zhang, Z., Yi, M., Zhu, L., & Peng, W. (2024). The interaction between ageing and Alzheimer's disease: insights from the hallmarks of ageing. *Translational Neurodegeneration*, 13(7).

Liu, Z., & Song, S.-Y. (2025). Genomic and transcriptomic approaches advance the diagnosis and prognosis of neurodegenerative diseases. *Genes*, 16(2), 135.

Livingston, G., Huntley, J., Liu, K. Y., Costafreda, S. G., Selbæk, G., Alladi, S., ... & Mukadam, N. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *The lancet*, 404(10452), 572-628.

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The lancet*, 396(10248), 413-446.

Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 179(2), 312–339.



M

M. C., Pereira, D. S., de Holanda, J. P., Neto, A. C. D. M., Maracajá, P. B., & Filho, A. P.

D. S. S. (2022). Terpenoids in Propolis and Geopropolis and Applications. *Terpenoids: Recent Advances in Extraction, Biochemistry and Biotechnology*, 298.

Madnani, R. S. (2023). Alzheimer's disease: a mini-review for the clinician. *Frontiers in Neurology*, 14, 1178588.

Malekahmadi, M., Pahlavani, N., Heshmati, J., Clayton, Z. S., Beigmohammadi, M. T., Navashenaq, J. G., & Alavi-Naeini, A. (2023). Effect of propolis supplementation on oxidative stress markers: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Herbal Medicine*, 40, 100679.

Manolopoulos, A., Yao, P. J., & Kapogiannis, D. (2025). Extracellular vesicles: translational research and applications in neurology. *Nature Reviews Neurology*, 21(5), 265-282.

Mărghițaș, L. A., Dezmirean, D. S., Moise, A. R., et al. (2019). Identification of Resveratrol as Bioactive Compound of Propolis from Western Romania and Characterization of Phenolic Profile and Antioxidant Activity of Ethanolic Extracts. *Molecules*, 24(18), 3368.

Martinotti, S., & Ranzato, E. (2015). Propolis: a new frontier for wound healing. *Burns & trauma*, 3(1), 9.

Martinotti, S., Bonsignore, G., & Ranzato, E. (2025). Propolis: A natural substance with multifaceted properties and activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1519.

Martins, L. R., et al. (2025). Comparative study of natural cholinesterase inhibitors: Propolis vs. Conventional pharmacotherapy in Alzheimer's models. *Phytomedicine*, 138, 155-169.

Masters, C. L. (2017). The neuropathology of Alzheimer's disease. In *Dementia* (pp. 490- 505). CRC Press.

Matsuo, T., Borgonovo, F., Lahr, B. D., Petri, F., Igwilo-Alaneme, R., Mulett, S. L. A., ... & Berbari, E. F. (2026). Clinical Manifestations, Long-Term Trends, and Risk Factors for Treatment Failure in Native Vertebral Osteomyelitis: A 26-Year Mayo Clinic Experience. *Clinical Infectious Diseases*, ciag048.

Mendes, A. J., Ribaldi, F., Pievani, M., Boccalini, C., Garibotto, V., Frisoni, G. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2025). Validating the amyloid cascade through the revised criteria of Alzheimer's Association Workgroup 2024 for Alzheimer disease.



Neurology, 104(11), e213675.

Meredith, B., Hunsaker, T., & Walker Bravo, A. (2025). Thriving Hives: Propolis-Harvest and Usage.

Milek, M., Ciszkowicz, E., Tomczyk, M., Sidor, E., Zagula, G., Lecka-Szlachta, K., ... & Dżugan, M. (2022). The study of chemical profile and antioxidant properties of poplar-type polish propolis considering local flora diversity in relation to antibacterial and anticancer activities in human breast cancer cells. *Molecules*, 27(3), 725.

Mohammadzadeh, S., Sharriatpanahi, M., Hamed, M., Amanzadeh, Y., Ebrahimi, S.E.S., Ostad, S.N., 2007. Antioxidant power of Iranian propolis extract. *Food Chem.* 103 (3), 729–733.

Mostefa, N., Djebli, N., Khanh, P. N., Ha, N. X., Anh, H. T. N., Ha, V. T., Huong, T. T., Viet Anh, D., & Cuong, N. M. (2023).

Mukadam, N., Wolters, F. J., Walsh, S., Wallace, L., Brayne, C., Matthews, F. E., ... & Livingston, G. (2024). Changes in prevalence and incidence of dementia and risk factors for dementia: an analysis from cohort studies. *The Lancet Public Health*, 9(7), e443-e460.

Münstedt, K., & Bogdanov, S. (2009). Bee products and their potential use in modern medicine. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 1(3), 57-63.

N

N’Guessan K, Kadja B, Zirihi G, Traoré D, Aké-Assi L (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte- d’Ivoire). 6(1): 1-15. DOI: 10.4314/scinat.v6i1.48575

Nascimento, J. G. Q., Coelho, I. A., Rocha, F. C. S., De Miranda, J. A. L., Silva, M. F. S., & Silva, J. S. T. (2024). Therapeutic potential of phytoconstituents from *Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Wardlew. and propolis in Alzheimer’s disease: An integrative review. *Revista de Medicina*, 103(2), e-218782.

Navarro-Hortal, M. D., Romero-Márquez, J. M., Ansary, J., Hinojosa-Nogueira, D., Montalbán-Hernández, C., Varela-López, A., & Quiles, J. L. (2025). Honey as a Neuroprotective Agent: Molecular Perspectives on Its Role in Alzheimer’s Disease. *Nutrients*, 17(16), 577.

Wilczyńska, A., & Żak, N. (2024). Polyphenols as the main compounds influencing the antioxidant effect of honey—A review. *International journal of molecular sciences*, 25(19), 10606.



Nazari-Bonab, H., Jamilian, P., Radkhah, N., Zarezadeh, M., & Ebrahimi-Mameghani, M. (2023). The effect of propolis supplementation in improving antioxidant status: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Phytotherapy Research*, 37(9), 3712-3723.

Nucci, D., Sommariva, A., Degoni, L. M., Gallo, G., Mancarella, M., Natarelli, F., ... & Gianfredi, V. (2024). Association between Mediterranean diet and dementia and Alzheimer disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging clinical and experimental research*, 36(1), 77.

O

Oniciuc, L., Amăriucăi-Mantu, D., Diaconu, D., Mangalagiu, V., Danac, R., Antoci, V., & Mangalagiu, I. I. (2023). Benzoquinoline derivatives: an attractive approach to newly small molecules with anticancer activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 8124.

Osés, S. M., Melgosa, L., Pascual-Maté, A., Fernández-Muiño, M. A., & Sancho, M. T. (2015). Design of a food product composed of honey and propolis. *Journal of Apicultural Research*, 54(5), 461-467.

Ożarowski, M., & Karpiński, T. M. (2023). The effects of propolis on viral respiratory diseases. *Molecules*, 28(1), 359.0

P

Panicker, J. N., Fanciulli, A., Skoric, M. K., Kaplan, T., Aleksovska, K., Adamec, I., ... & Habek, M. (2025). European Academy of Neurology (EAN)/European Federation of Autonomic Societies (EFAS)/International Neuro-Urology Society (INUS) Guidelines for Practising Neurologists on the Assessment and Treatment of Neurogenic Urinary and Sexual Symptoms (NEUROGED Guidelines). *European Journal of Neurology*, 32(4), e70119.

Pastor, K., Dolašević, S., & Nastić, N. (2025). Authentication of propolis: Integrating chemical profiling, data analysis, and international standardization—A review. *Foods* 14: 4259.

Perera, D., Ryan, M., Ezad, S. M., Khan, S. Q., Webb, I., O’Kane, P. D., ... & Clayton, T. (2026). Left Ventricular Unloading in High-Risk Percutaneous Coronary Intervention. *New England Journal of Medicine*.

Pobiega, K., Kraśniewska, K., Derewiaka, D., & Gniewosz, M. (2019). Comparison of the



antimicrobial activity of propolis extracts obtained by means of various extraction methods. *Journal of food science and technology*, 56(12), 5386-5395.

Pobiega, K., Kraśniewska, K., Gniewosz, M., et al. (2019). Comparison of antimicrobial activity of propolis extracts obtained by different extraction methods. *Journal of Food Science and Technology*, 56(10), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04009-9>

POINTER, U. (2025). AAIC draws nearly 12,000 researchers and health care professionals from around the globe to advance Alzheimer's and dementia science.

Przybyłek I., Karpiński T. M. (2023). Antibacterial properties and chemical composition of propolis. *Microbiological Research*, 268, 127275.

Q

Qin, R., Zhao, H., Gao, H., & Liu, H. (2025). Global trends in Alzheimer's disease and other dementias: A comprehensive analysis of incidence, socio-demographic variations, and future projections. *Plos one*, 20(12), e0338018.

Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 329–344.

Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344.

R

Rahmani, A. H. (2025). Chrysin as a multifunctional therapeutic flavonoid: Emerging insights in pathogenesis management: A narrative review. *Pharmacological Research*.

Rębas, E. (2025). Role of flavonoids in protecting against neurodegenerative diseases— Possible mechanisms of action. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(10), 4763.

Ren, Z., Guan, Z., Guan, Q., Guan, H., & Che, H. (2025). Association between apolipoprotein E ε4 status and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *BMC neuroscience*, 26(1), 5.

Rissardo, J. P., & Caprara, A. L. F. (2025). Movement disorders associated with acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's dementia: A systematic review. *Brain Circulation*, 11(1), 9-23.



Rivera-Yañez, C. R., Ruiz-Hurtado, P. A., Reyes-Realí, J., Mendoza-Ramos, M. I., Vargas-Díaz, M. E., Hernández-Sánchez, K. M., ... & Rivera-Yañez, N. (2022). Antifungal activity of Mexican propolis on clinical isolates of *Candida* species. *Molecules*, 27(17), 5651.

Rivera-Yañez, N., Rivera-Yañez, C. R., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, C. F., Méndez-Cruz, A. R., & Nieto-Yañez, O. (2021). Biomedical Properties of Propolis on Diverse Chronic Diseases and Its Potential Applications and Health Benefits. *Nutrients*, 13(1), 78.

Rodriguez-Canales, M., Medina-Romero, Y. M., Rodriguez-Monroy, M. A., Nava-Solis, U., Bolaños-Cruz, S. I., Mendoza-Romero, M. J., ... & Canales-Martínez, M. M. (2023). Activity of propolis from Mexico on the proliferation and virulence factors of *Candida albicans*. *BMC microbiology*, 23(1), 325.

Román, G. C. (1999). A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 13, S4-S8.

Roopalatha UC et Mala V (2013). Phytochemical analysis of successive reextracts of the leaves of *Moringa oleifera* Lam. *Int J Pharm Pharmaceut Sci.* 5(3): 629-634.

S

Saccardi, L., Schiebl, J., Weber, K., Schwarz, O., Gorb, S., & Kovalev, A. (2021). Adhesive behavior of propolis on different substrates. *Frontiers in Mechanical Engineering*, 7, 660517.

Safiri, S., Ghaffari Jolfayi, A., Fazlollahi, A., Morsali, S., Sarkesh, A., Daei Sorkhabi, A., ... & Kolahi, A. A. (2024). Alzheimer's disease: a comprehensive review of epidemiology, risk factors, symptoms diagnosis, management, caregiving, advanced treatments and associated challenges. *Frontiers in Medicine*, 11, 1474043.

Sahin, T. Ö. (2025). Flavonoids and phenolic compounds: A promising avenue for neurodegenerative disease therapy. *Turkish Journal of Biology*.

Saidha, S., Green, A. J., Leocani, L., Vidal-Jordana, A., Kenney, R. C., Bsteh, G., ... & Calabresi, P. A. (2025). The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 24(10), 880-892.

Salatino, A. (2022). Perspectives for uses of propolis in therapy against infectious diseases. *Molecules*, 27(14), 4594. **Sanlier, N., et al. (2026).** Health effects of bee products: A comprehensive review. *Food Science & Nutrition*.



Sanlier, N., et al. (2026). Health effects of bee products: A comprehensive review. Food Science & Nutrition.

Saral, Ö., Yildiz, O., Aliyazicioğlu, R., Yuluğ, E., Canpolat, S., Öztürk, F., & Kolaylı, S. (2016). Apitherapy products enhance the recovery of CCL4-induced hepatic damages in rats. Turkish journal of medical sciences, 46(1), 194-202.

Sarapa, A., et al. (2025). Organoleptic and chemical properties of propolis: A review. European Food Research and Technology.

Sarapa, A., Peter, A., Buettner, A., & Loos, H. M. (2025). Organoleptic and chemical properties of propolis: a review. European food research and technology, 251(6), 1331-1352.

Sarman, A., Çakar, F., & Demirpolat, E. (2024). The Effect of Bee Products on Quality of Life, Anxiety, and Covid-19 Prognosis in Young Adolescents Who Experienced Covid-19. International Journal of Traditional and Complementary Medicine Research, 5(3), 152-160.

Selamoglu, Z. E. L. I. H. A. (2019). APITHERAPY AND BIOMEDICAL

APPLICATIONS. Applied Natural Sciences, 25.

Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Molecular Medicine, 8(6), 595–608.

Şenel, E., & Demir, E. (2018). Bibliometric analysis of apitherapy in complementary medicine literature between 1980 and 2016. Complementary therapies in clinical practice, 31, 47-52.

Shaha, A., Mizuguchi, H., Kitamura, Y., Fujino, H., Yabumoto, M., Takeda, N., & Fukui,

H. (2018). Effect of royal jelly and Brazilian green propolis on the signaling for histamine H1 receptor and interleukin-9 gene expressions responsible for the pathogenesis of the allergic rhinitis. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 41(9), 1440-1447.

Shampo, M. A., Kyle, R. A., & Steensma, D. P. (2013, December). Alois alzheimer– alzheimer disease. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 88, No. 12, p. e155). Elsevier.

Shanahan, M., Simone-Finstrom, M., Tokarz, P., Rinkevich, F., Read, Q. D., & Spivak,

M. (2024). Thinking inside the box: restoring the propolis envelope facilitates honey bee social



immunity. Plos one, 19(1), e0291744.

siere, T., Liu, C. C., Glajch, K. E., Weihofen, A., Grogan, J., & Walsh, D. M. (2025). A manifesto for Alzheimer's disease drug discovery in the era of disease-modifying therapies. *Molecular neurodegeneration*, 20(1), 88.

Silva, A. R., Costa, M. P., & Ferreira, L. (2025). Phytochemistry, pharmacology and ethnobotany of *Passiflora edulis*. *Journal of Herbal Medicine*, 42, 100742.

Silva, B. B., Rosalen, P. L., Cury, J. A., et al. (2021). Flavonoids and biological activities of Brazilian propolis: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 280, 114474.

Silva, R., et al. (2023). Propolis improves memory and synaptic plasticity in neurodegeneration models. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115034.

Silva-Carvalho R., Baltazar F., Almeida-Aguiar C. (2022). Propolis: A complex natural product with a plethora of biological activities. *Food Chemistry*, 373, 131–145.

Silveira, C. C. S. M., Luz, D. A., Silva, C. C. S., Prediger, R. D., Martins, M. D., Martins,

M. A. T., Fontes-Júnior, E. A., & Maia, C. S. F. (2021). Propolis: A useful agent on psychiatric and neurological disorders? A focus on CAPE and pinocembrin components. *Medicinal Research Reviews*, 41(2), 1195–1215.

Singh, M. K., Shin, Y., Ju, S., Han, S., Kim, S. S., & Kang, I. (2024). Comprehensive overview of Alzheimer's disease: etiological insights and degradation strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 6901.

Singh, S., Gupta, G. D., & Aran, K. R. (2024). Emerging role of antioxidants in Alzheimer's disease: insight into physiological, pathological mechanisms and management. *Pharmaceutical Science Advances*, 2, 100021.

Sodiya, O., Atewogboye, O., Ataria, R., Krishnan, M., & Raw, R. (2025). Trustwide Clinical Audit of Dementia Diagnosis: How Are Diagnoses Made and What Treatments Are Offered?. *BJPsych Open*, 11(S1), S218-S219.

Song, F.-L., Gan, R.-Y., Zhang, Y., Xiao, Q., Kuang, L., & Li, H.-B. (2010). Total Phenolic Contents and Antioxidant Capacities of Selected Chinese Medicinal Plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(6), 2362-2372.

Stângaciu, Ș., Mărghițaș, L. A., Dezmirean, D., Bonta, V., Mărgăoan, R., & Bobiș, O. (2015).



Quality parameters needed for bee products used in apitherapy.

Stelzma, R. A., Schnitzlein, H. N., & Murlagh, F. R. (1995). An English I'ranslation of Alzheimer's 1907 Paper, "ijber eine eigenartige Erllranliung der Hirnrinde. *Clinical anatomy*, 8, 429-431.

Stephan, B. C., Cochrane, L., Kafadar, A. H., Brain, J., Burton, E., Myers, B., ... & Siervo,

M. (2024). Population attributable fractions of modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity*, 5(6), e406-e421.

Sulaiman, G. M., Mohammed, W. H., Alghamdi, S. A. (2021). Minor constituents of propolis and their pharmacological significance. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(6), 3372–3380.
Svetikiene, D., et al. (2024). Optimization of propolis extraction using hydroethanolic solutions. *Industrial Crops and Products*, 205, 117–125.

Szala-Rycaj, J., Zagaja, M., Szewczyk, A., Polak, J., & Andres-Mach, M. (2025). Neuroprotective potential of phytochemicals in the treatment of dementia: The state of knowledge from the scopolamine-induced animal model of Alzheimer's disease. *Current Issues in Molecular Biology*, 47(8), 635.

T

Tahami Monfared, A. A., Phan, N. N., Pearson, I., Mauskopf, J., Cho, M., Zhang, Q., & Hampel, H. (2023). A systematic review of clinical practice guidelines for Alzheimer's disease and strategies for future advancements. *Neurology and therapy*, 12(4), 1257-1284.

Tanzi, R. E. (2012). Neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(5), 223–224.

Teixeira, É. W., Negri, G., Meira, R. M. S. A., Message, D., Salatino, A. (2020). Propolis as a natural source of bioactive compounds: Chemical composition and biological properties. *Journal of Apicultural Research*, 59(4), 477–495.

Testai, F. D., Gorelick, P. B., Chuang, P. Y., Dai, X., Furie, K. L., Gottesman, R. F., ... & American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Hypertension. (2024). Cardiac contributions to brain health: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 55(12), e425-e438.



Testo, A. A., Roundy, G., & Dumas, J. A. (2024). Cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Alzheimer's Disease*, 181-195.

Thakor, V. S., Tyagi, A., Lee Jr, J. M., Coffman, F., Mittal, R., & Thakor, V. (2024). Alois Alzheimer (1864-1915): The Father of Modern Dementia Research and the Discovery of Alzheimer's Disease. *Cureus*, 16(10).

Tian, S., Zhao, H., Guo, H., Feng, W., Jiang, C., Jiang, Y., 2023. Propolis ethanolic extract attenuates D-gal-induced C2C12 cell injury by modulating Nrf2/HO-1 and p38/p53 signaling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 24 (7), 6408.

Trajkovska Petkoska, A., Ognenoska, V., & Trajkovska-Broach, A. (2025). Mediterranean diet: From ancient traditions to modern science—A sustainable way towards better health, wellness, longevity, and personalized nutrition. *Sustainability*, 17(9), 4187.

Trumbeckaite, S., Dauksiene, J., Bernatoniene, J., & Janulis, V. (2015). Knowledge, attitudes, and usage of apitherapy for disease prevention and treatment among undergraduate pharmacy students in Lithuania. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015(1), 172502.

Trusheva, B., Popova, M., & Bankova, V. (2021). Chemical composition and extraction efficiency of propolis: influence of extraction conditions. *Natural Product Research*, 35(15), 2580–2587.

Turan, I., Değer, O., Aliyazicioğlu, Y., Demir, S., Kiliç, K., & Sümer, A. (2015). Effects of Turkish propolis on expression of hOOG-1 and NEIL-1. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(4), 804-811.

U

Üremiş, N., & Üremiş, M. M. (2025). Oxidative/nitrosative stress, apoptosis, and redox signaling: key players in neurodegenerative diseases. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(1), e70133.

V

Varesi, A., Campagnoli, L. I. M., Carrara, A., Pola, I., Floris, E., Ricevuti, G., ... & Pascale, A. (2023). Non-enzymatic antioxidants against Alzheimer's disease: prevention, diagnosis and therapy. *Antioxidants*, 12(1), 180.



Varesi, A., Campagnoli, L. I. M., Chirumbolo, S., Candiano, B., Carrara, A., Ricevuti, G., ... & Pascale, A. (2023). The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. *Pharmacological Research*, 192, 106799.

Vora, N., Patel, P., Marsool, M. D. M., Marsool, A. D. M., Sunasra, R., Ladani, P., ... & Ranjan, R. (2025). Atypical Alzheimer's dementia: addressing the subtypes, epidemiology, atypical presentations, diagnostic biomarkers, and treatment updates. *Disease-a-Month*, 71(5), 101863.

Vranceanu, A. M., Kronish, I. M., Plys, E., Syme, M., Yu, F., & Gaugler, J. E. (2025). The NIH stage model for behavioral interventions in aging: development, maturation, impact, and opportunities for advancement. *The Gerontologist*, 65(7), gnaf123.

W

Wang, J. (2026). Shichangpu–Xiyangshen herb extract alleviates cognitive dysfunction in Type 1 Diabetes through metabolism of arachidonic acid cyclooxygenase and lipoxygenase. *Molecules*, 31(9), 1446.

Wang, J., Huang, Q., Chen, X., You, Z., He, K., Mao, X., ... & Xie, F. (2025). Prediction of longitudinal synaptic loss in Alzheimer's disease using tau PET and plasma biomarkers. *Alzheimer's & Dementia*, 21(5), e70333.

Wang, T., Liu, Y., & Chen, H. (2024). Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Pistacia vera* in metabolic disorders. *South African Journal of Botany*, 170, 120–128.

Wang, Y., et al. (2022). Natural flavonoids improve cognitive deficits in Alzheimer models. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.XXXXXX>

Wang, Y., et al. (2024). Non-Genetic Risk Factors of Alzheimer's Disease: An Updated Umbrella Review. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 11, 917–927.

Weis, W. A., Ripari, N., Conte, F. L., da Silva Honorio, M., Sartori, A. A., Matucci, R. H., & Sforcin, J. M. (2022). An overview about apitherapy and its clinical applications. *Phytomedicine plus*, 2(2), 100239.

Wieczorek, P.P., Hudz, N., Yezerska, O., Hor' cinov'a-Sedl'a' ckov'a, V., Shanaida, M., Korytniuk, O., Jasicka-Misiak, I., 2022. Chemical variability and pharmacological potential of



propolis as a source for the development of new pharmaceutical products. *Molecules* 27 (5), 1600.

Wieland, L. S. (2024). Synopses of Cochrane Reviews from Cochrane Library Issue 10 2023 Through Issue 1 2024. *Journal of Integrative and Complementary Medicine*, 30(5), 413-415.

Wilson, M. B., Spivak, M., Hegeman, A. D., Rendahl, A., & Cohen, J. D. (2013).

Metabolomics Reveals the Origins of Antimicrobial Plant Resins Collected by Honey.

Wojtunik-Kulesza, K., Rudkowska, M., & Orzel-Sajdlowska, A. (2023). Aducanumab—hope or disappointment for Alzheimer’s disease. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4367.

X

Xiaopeng, Z., Jing, Y., Xia, L., Xingsheng, W., Juan, D., Yan, L., & Baoshan, L. (2025). Global Burden of Alzheimer's disease and other dementias in adults aged 65 years and older, 1991–2021: population-based study. *Frontiers in Public Health*, 13, 1585711.

Xiaoping, M. A. O., Xiurong, C. H. E. N., Zhen, L. I., ShuXian, L. I., SuiSui, L. I., & QiXuan, Z. H. U. (2025). Shale Sedimentary Patterns and Organic Matter Enrichment Patterns of the Wufeng Formation-Longmaxi Formation in the Sichuan Basin. *Acta Sedimentologica Sinica*, 43(2).

Xing, Z., He, Z., Wang, S., Yan, Y., Zhu, H., Gao, Y., Zhao, Y., & Zhang, L. (2018).

Ameliorative effects and possible molecular mechanisms of action of fibraureline from *Fibraurea recisa* Pierre on D-galactose/ AlCl_3 -mediated Alzheimer’s disease. *RSC Advances*, 8(55), 31646–31657.

Y

Yang, J., Pi, A., Yan, L., Li, J., Nan, S., Zhang, J., & Hao, Y. (2022). Research progress on therapeutic effect and mechanism of propolis on wound healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 5798941.

Yang, T., & Dharmasena, S. (2021). US consumer demand for plant-based milk alternative beverages: Hedonic metric augmented barten’s synthetic model. *Foods*, 10(2), 265.T., &



Dharmasena, S. (2021). US consumer demand for plant-based milk alternative beverages: Hedonic metric augmented barten's synthetic model. *Foods*, 10(2), 265.

Z

Zeng, J., Zhang, X., Wang, J., Cheng, X., Zhang, Y., & Zhou, W. (2020). Comparison of donepezil, memantine, melatonin, and liuweidihuang decoction on behavioral and immune endocrine responses of aged senescence-accelerated mouse resistant 1 mice. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 350.

Zerrouki, K., Djebli, N., Gadouche, L., Ozkan, E. E., & Mat, A. (2021). The Moderating Effect of *Hypericum thymbrifolium* against Memory Loss and Alzheimer's Disease (Experimental Study in Mice). *Jordan Journal of Biological Sciences*, 14(2).

Zhang Y., Li X., Wang S. et al. (2023). Spectroscopic characterization and phenolic profiling of propolis extracts using FTIR and chromatographic methods. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 295, 122–134.

Zhang, H., Chen, H., Li, H., et al. (2022). Terpenoids in propolis: Composition, biological activities and applications. *Industrial Crops and Products*, 176, 114329.

Zhang, J., Kong, G., Yang, J., Pang, L., & Li, X. (2025). Pathological mechanisms and treatment progression of Alzheimer's disease. *European Journal of Medical Research*, 30(1), 625.

Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., & Chen, L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 211.

Zhang, Y., et al. (2024). Flavonoids from propolis: Neuroprotective mechanisms and cognitive enhancement in neurodegenerative disease models. *Journal of Functional Foods*, 112, 106-118.

Zhao, J., et al. (2022). Propolis and cognitive function: mechanisms of neuroprotection. *Phytomedicine*, 98, 153935.

Zhi, N., Ren, R., Qi, J., Liu, X., Yun, Z., Lin, S., ... & Wang, G. (2025). The China Alzheimer Report 2025. *General Psychiatry*, 38(4), e102020.

Zhu, F., & Wongsiri, S. (2008). A brief introduction to apitherapy healthcare. *J Thai Tradit*



Altern Med, 6(3).

Zulhendri, F., et al. (2021). Propolis and its neuroprotective potential: A review. *Biomedicines*, 9(6), 705.

Zulhendri, F., Lesmana, R., Tandean, S., Christoper, A., Chandrasekaran, K., Irsyam,

I., ... & Wathoni, N. (2022). Recent update on the anti-inflammatory activities of propolis. *Molecules*, 27(23), 8473.

Zulhendri, F., Perera, C. O., Chandrasekaran, K., Ghosh, A., Tandean, S., Abdulah, R.,

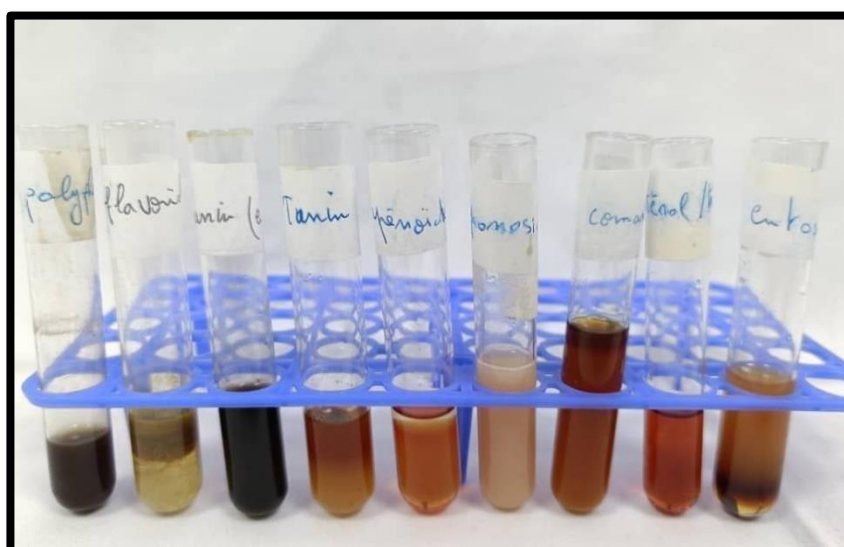
... & Lesmana, R. (2022). Propolis of stingless bees for the development of novel functional food and nutraceutical ingredients: A systematic scoping review of the experimental evidence. *Journal of Functional Foods*, 88, 104902.

Zullkiflee, N., Taha, H., & Usman, A. (2022). Propolis: Its role and efficacy in human health and diseases. *Molecules*, 27(18), 6120.

Annexes



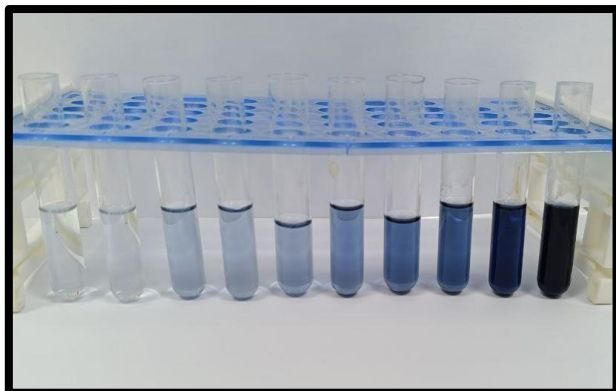
Annexe 1 : les deux doses de l'extrait de propolis



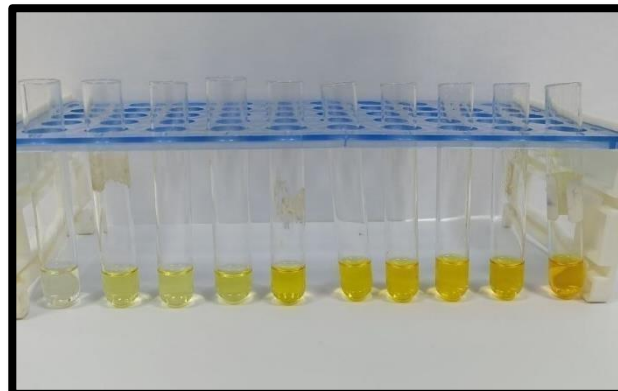
Annexe 2 : Screening phytochimiques quantitatives ; mise en évidence de la propolis.

Annexe 3

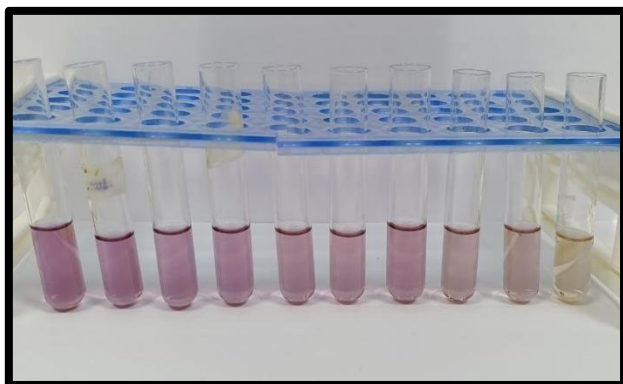
A



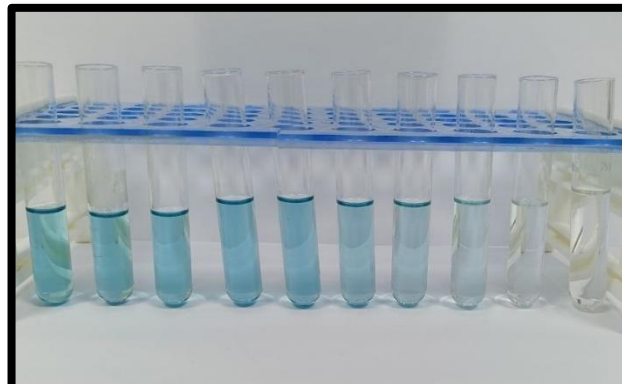
B



C



D

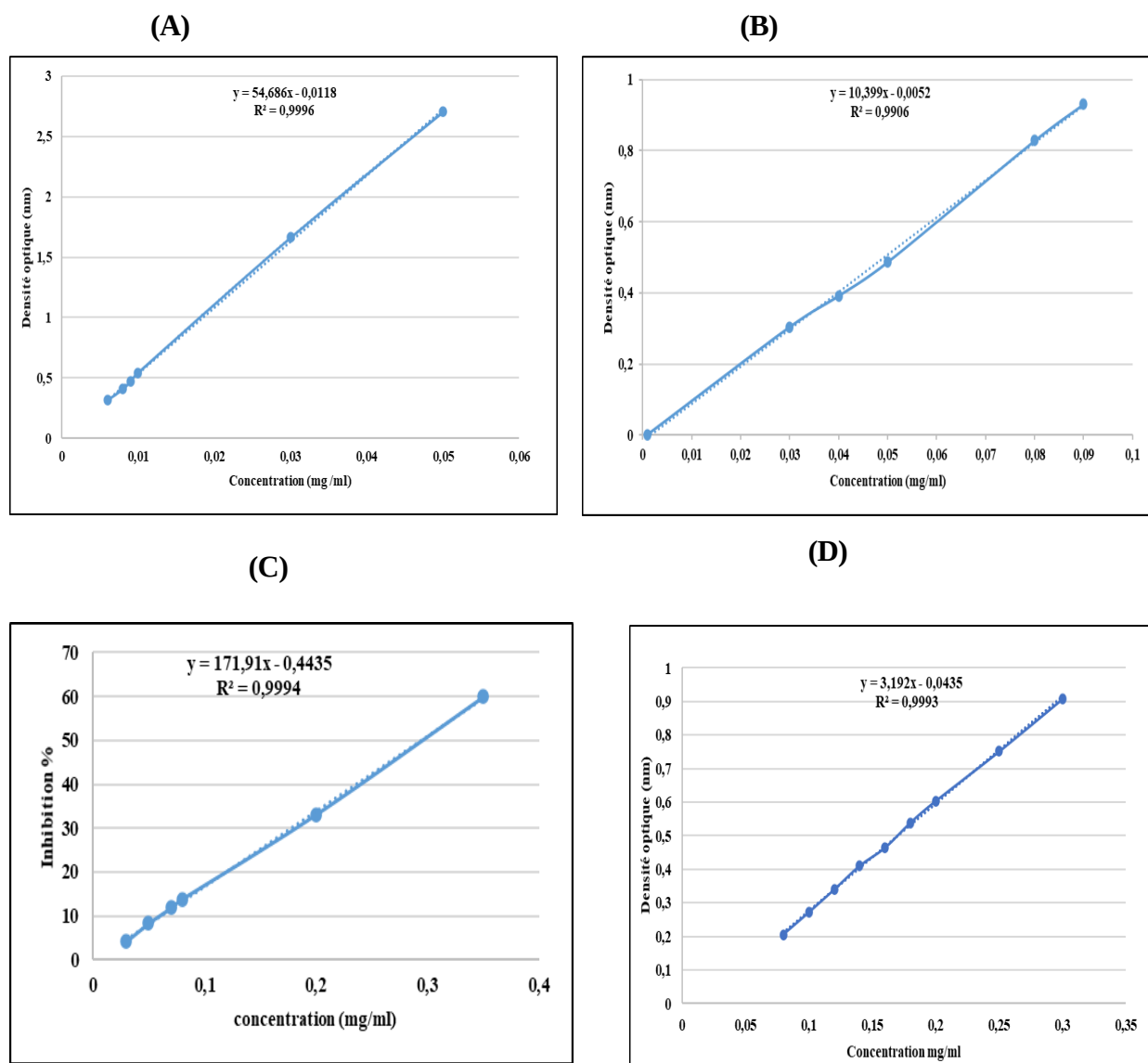


A : représentation des concentrations de la courbe d'étalonnage d'acide gallique.

B : représentation des concentrations de la courbe d'étalonnage de la quercétine.

C : représentation des concentrations de la courbe d'étalonnage de DPPH.

D : représentation des concentrations de la courbe d'étalonnage de trolox.



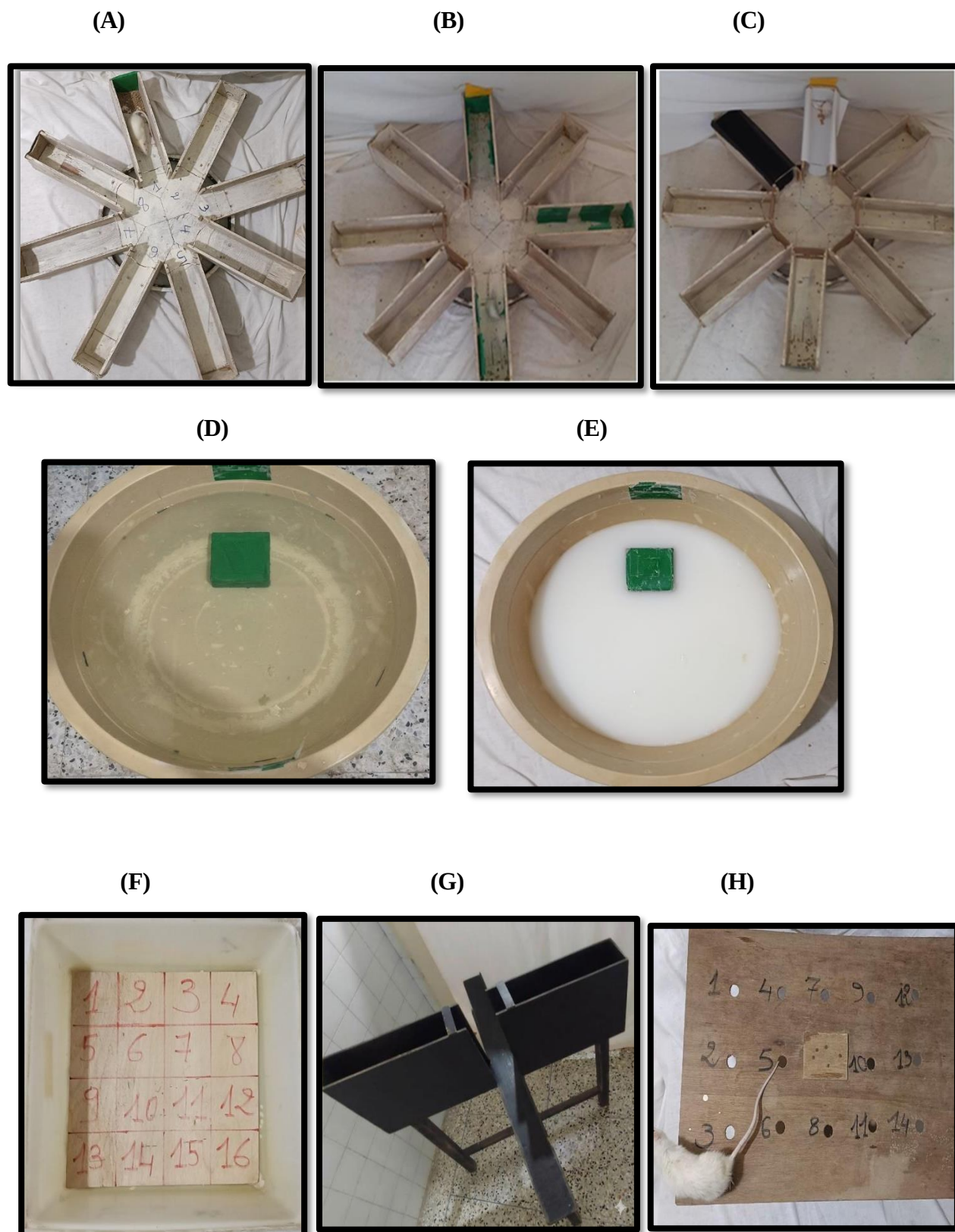
Annexe 4 : Les courbe d'étalonnage, **(A)** : Courbe d'étalonnage acide gallique, **(B)** : Courbe d'étalonnage quercétine, **(C)** : Courbe d'étalonnage de trolox, **(D)** : Courbe d'étalonnage acide ascorbique.



Annexe 4 : Administration de la solution par gavage gastrique

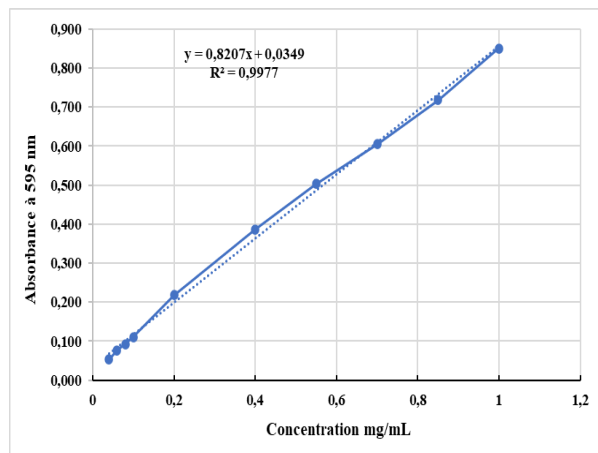


Annexe 5 : Administration de la solution par injection intrapéritonéale

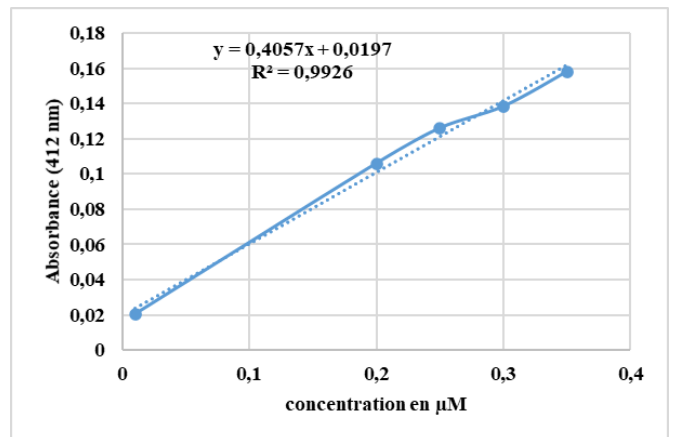


Annexe 6 : les tests neurologiques, (A) : Test de mémoire spatiale de travail MST. (B) : Test de distinction de position. (C) : Test de mémoire spatiale de référence conditionné MSR. (D) : Piscine de Morris (MST). (E) : Piscine de Morris (MSR). (F) : test de l'activité locomotrice. (G) : Labyrinthe en Croix surélevée. (H) : test de curiosité.

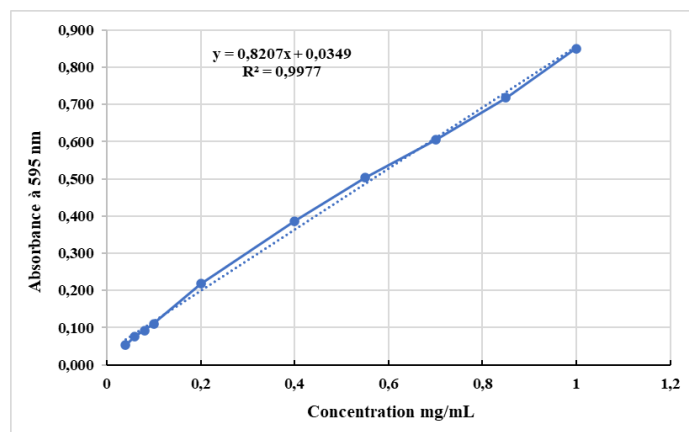
(A)



(B)



(C)



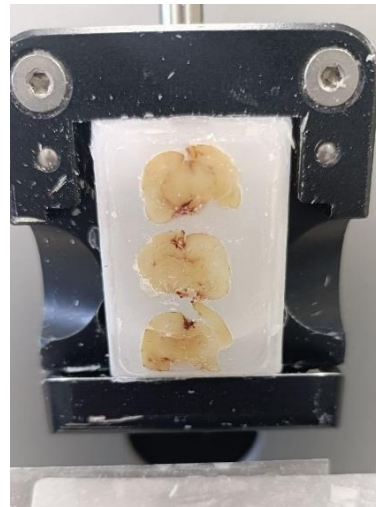
Annexe 07 : Les courbe d'étalonnage de dosage enzymatique, **(A)** : Courbe d'étalonnage TMP (dosage de malondialdéhyde, **(B)** : Courbe d'étalonnage GSH, **(C)** : Courbe d'étalonnage de BSA (dosage de protéine)



(A)



(B)



(C)



(D)

Annexe 08 : (A) Déshydrations (B) : Inclusion, (C) : Microtomie (D) : coloration

