

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES DHAR EL MAHRAZ
FES**



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mme(elle) : **EL- GUENDOUZ Soukaina**

Soutiendra : le **07/02/2020** à **15h**

Lieu : **Centre Polyvalent des Etudes doctorales
(Nouveau bâtiment)**

Une thèse intitulée :

Propriétés pharmacologiques et caractérisation phytochimique de la propolis et gelée Royale

En vue d'obtenir le Doctorat

FD : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie (MBSB)

Spécialité: Physiologie-Pharmacologie et Santé Environnementale

Devant le jury composé comme suit :

	NOM ET PRENOM	GRADE	ETABLISSEMENT
Président	Pr. SOULEIMANI Abdallah	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Directeur de thèse	Pr. LYOUSSI Badiiaa	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Rapporteurs	Pr. MARIA DA GRACA Costa Miguel	PES	Universidade do Algarve-Portugal
	Pr. CUSTODIA Maria Luis Gago	PES	Universidade do Algarve-Portugal
	Pr. DERWICH El Houssine	PH	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Membres	Pr. EL ARABI Ilham	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
	Pr. LAMCHOURI Fatima	PH	Faculté Polydisciplinaire - Taza
	Pr. TOUFIK Hamid	PH	Faculté Polydisciplinaire -Taza
Invité	Pr. MEZZOUR Mohammed	Directeur	Direction provinciale de l'Agriculture - Sefrou

Résumé :

La ruche est une source incomparable de substances naturelles, où les abeilles produisent divers produits dotés d'effets thérapeutiques. La propolis et la gelée royale (GR) sont parmi les produits apicoles les plus fascinants possédant de nombreuses activités biologiques. Afin d'évaluer les produits Marocains locaux et contribuer à leur valorisation, cette thèse a été consacrée à l'étude de ces deux produits constituant un trésor caché et une merveille naturelle. Pour atteindre cet objectif, différents axes de recherche ont été élaborés, afin de structurer cette thèse en fonction des résultats de onze publications scientifiques et un chapitre de livre.

D'emblée, notre étude a été dédiée à une révision détaillée des données scientifiques disponibles concernant la propolis et GR méditerranéenne à partir de laquelle nous avons conclu que les recherches scientifiques concernant ces deux produits ont été très peu nombreuses. Par la suite, les échantillons de la propolis et de la GR ont été collectés de différentes régions du Maroc et ont fait l'objet d'études approfondies en ce qui concerne leurs activités biologiques et leurs compositions chimiques. En outre, une tentative visant à introduire la propolis dans différentes applications à diverses fins a été mise en œuvre.

L'évaluation des propriétés biologiques de la propolis Marocaine a révélé une teneur élevée en polyphénols et un large spectre d'activités biologiques : antioxydante, antibactérienne, anti-quorum sensing, anti-biofilm, anti-acétylcholinestérase, antidiabétique, anti-inflammatoire, anti-tyrosinase et anti-xanthine oxydase. Les résultats ont montré des différences entre les activités des échantillons de la propolis ce qui a suggéré que l'origine géographique pourrait être principalement le responsable de cette différence. En se basant sur ces résultats, nous avons testé l'effet de la propolis couplée aux nanoparticules de magnétites (MNP) sur la capacité d'adhérence de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) sur un cathéter expérimental et il a été possible de conclure que ce nano-composite testé 'MNP / propolis' a un potentiel élevé de prévention ou de perturbation de la formation de biofilms de *S. aureus* par rapport au contrôle. De plus, cette nanostructure (MNP / propolis) couplée à l'antibiotique 'chloramphénicol' a été testée pour être utilisée en tant qu'agent pharmaceutique (système de libération de médicaments) pour faire face à diverses infections bactériennes causées par *S. aureus*. Cette expérimentation nous a permis de montrer que le nano-porteur testé (MNP / propolis/ chloramphénicol) inhibe la croissance bactérienne et pouvait perturber et faire saillir la paroi cellulaire bactérienne. Dans autres domaines, la propolis a été testée pour sa capacité à empêcher l'oxydation de l'émulsion huile / eau (H / E) et les résultats montrent qu'à la concentration de 0,02 et 0,04%, la propolis était plus efficace à prévenir l'oxydation au cours du stockage, en particulier lorsque la phase lipidique était l'huile d'amande, par rapport à l'extrait de déchets de thym mais aussi à l'hydroxyanisole butylé (BHA). De plus, la composition de la partie volatiles de la propolis Marocaine a été évaluée par

analyse GC (chromatographie en phase gazeuse) et GC / MS (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse). Les résultats ont révélé la présence de deux principaux groupes : un groupe renfermant des échantillons constitués principalement de β -eudesmol, de cédrol et de *n*-tricosane et un second dominé par l'*ar*-curcumène.

En revanche la révision des données trouvées dans la littérature sur la GR montre clairement que la situation de la recherche scientifique focussant sur la GR, en particulier celles d'origine méditerranéenne, est limitée dans très peu de pays. Néanmoins, les données accessibles démontrent sa teneur élevée en eau, en protéines et en sucre, ainsi que sa richesse en lipides, vitamines, minéraux et phénols. Les rapports sur la composition de la partie volatiles de la GR sont rares. Les quelques références qui déterminent la composition des fractions volatiles de la GR, montrent que plusieurs facteurs sont responsables des différences dans la composition générale, telles que la race des abeilles, le temps de la récolte, les régions, les conditions de stockage et les méthodes d'extraction. Un seul rapport a été trouvé concernant la composition de la fraction volatile des GR Méditerranéenne, indiquant qu'il était dominé par les acides carboxyliques et certains nouveaux composés identifiés tels que l'acide 2-hydroxyhexanoïque, l'acide phénylacétique, l'acide pentanoïque et l'acide 2-méthylbutanoïque. Les propriétés biologiques de la GR ont été principalement exploitées en médecine selon différents protocoles au profit de la santé humaine.

En ce qui concerne la GR Marocaine, notre étude révèle sa richesse en protéines et en 10-HDA (acide 10-hydroxy-2-décénoïque) et ses capacités biologiques ont été comparées à des échantillons provenant d'Espagne et du Portugal. Les résultats ont montré que, à l'exception des échantillons sous forme de poudre, la GR du Maroc était moins efficace que celle du Portugal et de l'Espagne, ce qui pourrait être lié à la méthode de récolte, qui est principalement traditionnelle au Maroc, ainsi qu'aux conditions de stockage en plus de l'origine géographique. La composition chimique des substances volatiles indique qu'il était dominé par l'acide linoléique, l'acide 2-décénoïque et l'acide octanoïque en quantités variables.

En général, ces résultats ont mis en évidence le potentiel important de deux produits apicoles originaires du Maroc et soulignent la nécessité de les explorer davantage, dans l'intention d'accroître les informations scientifiques pour tenter de les normaliser et de contribuer à leur valorisation.

Mots clés :

Propolis marocaine, gelée royale marocaine, activités biologiques, nanoparticules, émulsions, caractérisation phytochimique,

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND PHYTOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF PROPOLIS AND ROYAL JELLY

Abstract:

The hive is an unparalleled source of natural substances, where bees produce various products with a high benefit for human health. Propolis and royal jelly (RJ) are two of the most fascinating bee products possessing numerous biological activities. In order to evaluate local Moroccan products and contribute to their valorization, this thesis was devoted to study two Moroccan bee products: propolis and royal jelly (RJ). To go through this objective, the thesis was structured according to the results of eleven scientific publications and one book chapter. Various axes of research were drawn. First of all, available scientific data of Mediterranean propolis and RJ were reviewed and we have concluded that in Morocco there was limited scientific research regarding those two bee products. Afterwards, samples of propolis and RJ were gathered from different regions of Morocco and were subjected to extensive investigations regarding their biological activities and chemical composition. Besides, an attempt to introduce the propolis in different applications for diverse purposes was implemented.

The evaluation of the biological properties of Moroccan propolis revealed its high polyphenol contents and a large spectrum of biological activities including antioxidant, antibacterial, anti-quorum sensing, anti-biofilm, anti-acetylcholinesterase, antidiabetic, anti-inflammatory, anti-tyrosinase and anti-xanthine oxidase. The results showed differences between the activities among the propolis samples and we suggested that the geographic origin was the main factor responsible for those differences. On the basis of these findings, we tested the effect of propolis coupled with magnetite nanoparticles (MNPs) on the adherence capacity of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) on an experimental catheter and it was possible to conclude that the tested nanocomposite 'MNPs / propolis' reveals a high potential to prevent or disrupt the formation of *S. aureus* biofilms as compared to the control. Moreover, this nanostructure (MNPs / propolis) was coupled to the antibiotic 'chloramphenicol' and was tested to be used as a pharmaceutical agent (drug delivery system) to face various bacterial infections caused by *S. aureus*. This experimentation allowed us to show that the tested nanocarrier (MNPs / propolis / chloramphenicol) inhibits bacterial growth and has the capacity to disrupt and protrude bacterial cell walls. In other fields, propolis was tested for its capacity to prevent oxidation of oil/water (O/W) emulsions and the results attest that at concentrations of 0.02 and 0.04%, propolis was more effective in preventing oxidation during storage, especially when the lipid phase was almond oil, as compared to thyme waste extract and butylated hydroxyanisole (BHA). Moreover, the volatile composition of

Moroccan propolis evaluated by GC (gas chromatography) and GC/MS (gas chromatography coupled to mass spectrometry) revealed the presence of two clusters: one with samples mainly constituted by β -eudesmol, cedrol and n-tricosane, and the second one dominated by ar-curcumene.

On the other hand, the reviews done of data found in literature on RJ makes clear the situation of the RJ investigation, especially those of Mediterranean origin being limited in very few countries. Nevertheless, accessible data demonstrates its high water, protein and sugar contents, besides its richness in lipids, vitamins, minerals and phenols. Investigation of volatiles in RJ are scarce. In the few references found determining the composition of volatile fractions of RJ, we can report that several factors are responsible for differences in the general composition such as honeybee species, harvesting time, regions, storage conditions and extraction methods. Only one report was found regarding the volatile constituents of Mediterranean RJ, and reported it to be dominated by carboxylic acids and some newly identified compounds such as 2-hydroxyhexanoic acid, phenylacetic acid, pentanoic acid and 2-methylbutanoic acid. The biological properties of RJ were mainly exploited in medicine through vari protocols for the benefit of human health.

Regarding Moroccan RJ, it was rich in protein and 10-HDA (10-hydroxy-2-decenoic acid) and its biological capacities were compared with samples from Spain and Portugal. The results have shown that, except the powder form, RJ from Morocco was less effective as compared to the ones from Portugal and Spain, this could be related to the harvesting method which is mainly traditional in Morocco, as well as storage condition, besides the geographic origin. While, the chemical composition of volatiles disclose that it was dominated by linolenic acid, 2-decenoic acid and octanoic acid in variable amounts.

Overall, those findings highlighted the important potential of two bee products originated from Morocco, and underline the necessity to explore them more, in the intention to increase the scientific information in an attempt to standardize those products and contribute for its valorization.

Key Words:

Moroccan propolis, Moroccan royal jelly, biological activities, nanoparticles, emulsions, phytochemical characterization,