AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

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

Mr **ABOULGHAZI Abderrazak**
Soutiendra : **le Lundi 15/07/2024** à **10H00**
*Lieu : **FSDM – Centre Visioconférence***

Une thèse intitulée :

« Optimisation de l'extraction et des effets pharmacologiques In-vitro et In-vivo des produits de la ruche par plans d'expériences : Pouvoirs antioxydant, antimicrobien et antidiabétique »

*En vue d'obtenir le **Doctorat***

*FD : **Molécules Bioactives Santé et Biotechnologie***
*Spécialité : **Physiologie, Pharmacologie et Santé Environnementale***

Devant le jury composé comme suit :

Nom et prénom	Etablissement	Grade	Qualité
Pr EL AZAMI EL IDRISSI Mohammed	Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire, Fès	PES	Président
Pr BOUYAZZA Lahboub	Faculté des Sciences et Techniques, Settat	PES	Rapporteur & Examinateur
Pr ZAHIR Ilham	Faculté Polydisciplinaire, Béni Mellal	MCH	Rapporteur & Examinateur
Pr ELARABI Ilham	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Rapporteur & Examinateur
Pr TOUZANI Soumaya	Faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire, Fès	PES	Examinateur
Pr BENZIANE OUARITINI Zineb	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	MCH	Examinateur
Pr FADIL Mouhcine	Faculté des Sciences et Techniques, Fès	MCH	Examinateur
Mr MEZZOUR Mohammed	Direction de l'Agriculture, Fès	ING	Invité
Pr LYOUSSI Badiaa	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès	PES	Directeur de thèse

Résumé :

La propolis, le miel et le pollen sont des produits de la ruche dotés d'un potentiel thérapeutique lié à leur teneur élevée en principes bioactifs tels que les polyphénols, aux propriétés pharmacologiques démontrées dans de nombreuses études.

Dans ce travail nous envisageons d'utiliser l'approche de modélisation mathématique, notamment des plans d'expériences, pour déterminer les conditions optimales d'extraction des molécules bioactives issues de ces produits de la ruche. Cette méthodologie nous permettra d'optimiser les paramètres clés influençant leur processus d'extraction et les combinaisons synergiques de leurs extraits, afin d'obtenir des extraits ou des mélanges de la ruche riches en polyphénols et dotés de haute valeur antioxydant, antimicrobienne et antidiabétique.

La caractérisation physicochimique des propolis de la région de Fès-Meknès a démontré leur richesse en métabolites actifs avec des teneurs variant entre 117 et 194 mgAGE/g pour la TPC et entre 17,45 et 24,79 mgQE/g pour la TFC. L'analyse par HPLC-DAD a identifié 13 composés phénoliques au pouvoir antioxydant important retrouvé aux tests FRAP (72-115 µg/ml) et ABTS (100-118 µmol/g). L'effet antifongique s'est traduit par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) variant entre et 31,2 et 62,5 µg/ml. L'optimisation des paramètres d'extraction assistée par ultrasons de la propolis s'est basée sur la méthodologie de surface de réponse et notamment le plan de Box-Behnken et ses trois variables : Temps de sonication, rapport solvant/propolis et concentration du solvant. Une durée de sonication de 15 minutes, un rapport solvant/propolis de 30 ml/g et une concentration de 40% du solvant ont permet d'obtenir les valeurs maximales de 15,39% ,192 mgAGE/g, 45,15 mgQEq/g, 29,8 µg/ml et 128,3 µmol $Fe^{2+/}$g, pour le rendement d'extraction, la TPC, la TFC, la DPPH-IC_{50}, et la FRAP-EC_{50} respectivement. De plus, la technique de plan de mélange a permis de révéler une formulation ternaire optimale à base de la propolis (35,13%), miel (36,33%) et pollen d'abeille (35,13%) aux propriétés suivantes : TPC à 226,88 mgAGEq/g, DPPH-IC_{50} à 10,64 µg/ml et des CMI contre *S. aureus* et *E. coli* de l'ordre de 4,68 µg/ml et 6,11 µg/ml respectivement. Tandis qu'une optimisation binaire des extraits de la propolis (49%) extraits des feuilles d'*Olea europaea* (51%) a démontré une amélioration des marqueurs de l'homéostasie glucidique chez un modèle expérimental de diabète type 2 induit : glycémie (68,95%), insulinémie (148,08 %), indice HOMA-IR (30,36 %), HbA_1C (19,24 %).

Des recherches plus approfondies ciblant des formulations synergiques des produits de la ruche sont nécessaires.

Mots clés : produits de la ruche, plans d'expériences, extraction assistée par ultrason, screening phénolique, optimisation, antioxydant, diabète

OPTIMIZATION OF EXTRACTION, *IN-VITRO* AND IN-VIVO SYNERGISTIC PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF BEEHIVE PRODUCTS BY EXPERIMENTAL DESIGN: ANTIOXIDANT, ANTIMICROBIAL AND ANTIDIABETIC PROPERTIES

Abstract: Propolis, honey and pollen are hive products with therapeutics potentials linked to their high content of bioactive principles such as polyphenols with well demonstrated pharmacological properties. Furthermore, optimizing the extraction of these bioactive compounds using mathematical modelling is gaining in popularity, particularly in the field of experimental design.

In this work, we plan to use a mathematical modeling approach, including experimental design, to determine the optimal conditions for extracting bioactive molecules from these hive products. This methodology will enable us to optimize the key parameters influencing their extraction process and the synergistic combinations of their extracts, in order to obtain polyphenol-rich hive extracts or mixtures with high antioxidant, antimicrobial and antidiabetic value.

Physicochemical characterization of propolis from the Fès-Meknès region revealed a high content of active metabolites, ranging from 117 to 194 mgGAE/g for polyphenols and from 17.45 to 24.79 mgQE/g for total flavonoids. HPLC-DAD analysis identified 13 phenolic compounds with significant antioxidant power, as measured by FRAP (72-115 µg/ml) and ABTS (100-118 µmol/g) tests. The antifungal effect resulted in minimum inhibitory concentrations (MICs) ranging from 31.2 to 62.5 µg/ml. Optimization of ultrasound extraction parameters for propolis was based on response surface methodology (RSM) and in particular the Box-Behnken design (BBD) with its three variables: sonication time, solvent/propolis ratio and solvent concentration. A sonication time of 15 minutes, a solvent/propolis ratio of 30 ml/g and a solvent concentration of 40% resulted in maximum values of 15.39% 192 mgAGE/g, 45.15 mgQEq/g, 29.8µg/mL and 128.3 µmol Fe^{2+} /g, for the extraction yield, TPC, TFC, DPPH-IC_{50} and FRAP-EC_{50} respectively. In addition, the mixing plan technique revealed an optimal formulation based on propolis (35.13%), honey (36.33%) and bee pollen (35.13%) with the following properties: TPC at 226.88 mgGAEq/g, DPPH-IC_{50} at 10.64 µg/ml and MICs against S. aureus and E. coli of the order of 4.68 µg/mL and 6.11 µg/mL respectively. Similarly, extraction optimization resulted in the optimal combination of propolis extract (49%) and *Olea europaea* leaf extract (51%). The biological properties of this formulation were demonstrated on an experimental model of induced type 2 diabetes, with improvements in markers of glucose homeostasis: glycemia (68.95%), insulinemia (148.08%), HOMA-IR index (30.36%), HbA_1C (19.24%).

Further research targeting synergistic formulations of hive products is required

Key Words : bee products, experimental design, ultrasound-assisted extraction, phenolic screening, optimization, antioxidant, diabetes