



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de

La Recherche Scientifique

جامعة الجيلالي بونعاما - خميس مليانة-

Université Djilali Bounaama Khemis Miliana

Faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre

Département de : Biologie

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention d'un diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Microbiologie appliquée

Thème :

**Propriétés antibactériennes du miel contre les  
staphylocoques**

**Présenté par :**

❖ M<sup>lle</sup> Khouider Djelloul Mouna

❖ M<sup>lle</sup> Noumeri Houda

**Soutenu 17/12/2020 devant le jury :**

❖ **Présidente :** Mme Didouh A.

MCB

UDBKM

❖ **Promoteur :** Mr Ghallal M.

MA

UDBKM

❖ **Examinatrice :** Mme Mostefa Sari F.

MAA

UDBKM

*Année universitaire : 2019 /2020*



## Remerciements

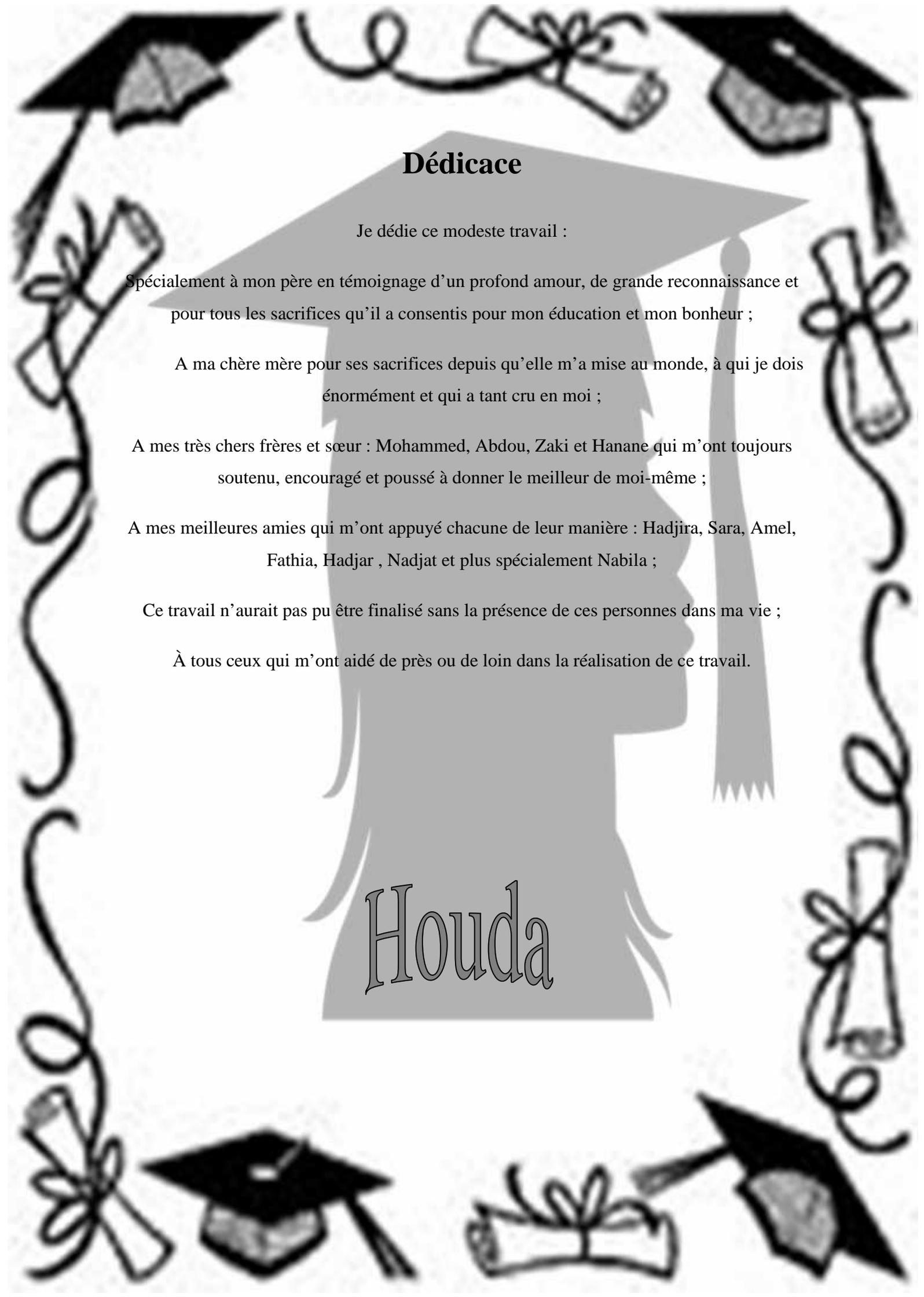
Nous rendons grâce à Dieu, le Tout Puissant et Miséricordieux, de nous avoir donné le courage et la patience pour mener à bien et à terme ce modeste travail ;

Nos plus sincères remerciements s'adressent à notre promoteur **Mr Ghallal M.** pour nous avoir proposé cet intéressant sujet et pour ses précieux conseils et encouragements, sans lesquels cette étude n'aurait pas vu le jour, merci pour votre confiance, votre disponibilité et vos encouragements ; à **Dr. Didouh A.**, nous lui exprimons notre profonde gratitude pour avoir accepté de présider le jury, qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect ; et à **Dr. Mostefa Sari F.**, ayant accepté d'examiner notre travail, nous lui exprimons nos sincères remerciements ;

Nous adressons aussi nos sincères remerciements à l'ensemble des ingénieurs du laboratoire **Zibouche** qui nous ont beaucoup aidés à réaliser ce travail dans des bonnes conditions ;

Un grand merci à nos familles, pour leur soutien permanent et indéfectible qui nous a permis de chercher au plus profond fond de nous-mêmes la force, la volonté et la persévérance, et d'arriver à cet instant important de notre vie ;

Un merci pudique à nos amis et nos collègues de Master II et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de cette œuvre.



## Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

Spécialement à mon père en témoignage d'un profond amour, de grande reconnaissance et pour tous les sacrifices qu'il a consentis pour mon éducation et mon bonheur ;

A ma chère mère pour ses sacrifices depuis qu'elle m'a mise au monde, à qui je dois énormément et qui a tant cru en moi ;

A mes très chers frères et sœur : Mohammed, Abdou, Zaki et Hanane qui m'ont toujours soutenu, encouragé et poussé à donner le meilleur de moi-même ;

A mes meilleures amies qui m'ont appuyé chacune de leur manière : Hadjira, Sara, Amel, Fathia, Hadjar , Nadjat et plus spécialement Nabila ;

Ce travail n'aurait pas pu être finalisé sans la présence de ces personnes dans ma vie ;

À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Houda

## Dédicace

Je dédie mon travail :

A celle qui m'a donné la vie, la source de la tendresse, ma chère mère **Khadidja** qui m'a apporté son appui durant toute mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné l'amour, le courage et la sécurité ;

A mon cher père **Mohamed** qui m'a entouré de tous ses encouragements et son aide durant toute la période de mes études ;

A mon frère **Sid Ahmed** ;

A mes sœurs **Wassila, Chahrazed, Fouzia, Assil, Foufa et Djawad**, pour vos compréhensions et vos aides précieuses dans les moments difficiles ;

A celui qui a partagé mes enthousiasmes pendant mes moments difficiles, mon fiancé **Mohamed** et sa famille **Ben Kraoula** ;

A tous mes amies : **Naouel, Atika, Lamia, Wahiba, Khadidja** et **Asma** ;

A très chère binôme **Houda** et sa famille ;

A mes cousines qui j'adore : **Amel, Khalida, Siham, Rahil, Chaima** et **Asma** ;

Au mari de ma tante **Mohamed Ben Mokhtar** ;

A toutes les personnes qui me connaissent ;

A tous mes enseignants, je leur exprime ma profonde gratitude ;

A toute la promotion de master II « microbiologie appliquée » 2019/2020.

Mouna

## Résumé

Les infections à staphylocoques sont causées par des bactéries staphylococciques qui constituent un type de germe qui se propage sur la peau ou dans le nez, même chez les personnes en bonne santé. La plupart du temps, ces bactéries ne posent aucun problème et n'entraînent pas d'infections cutanées. Cependant, les infections à staphylocoques peuvent être graves si les bactéries infectent profondément le corps ou pénètrent dans la circulation sanguine, les articulations, les os, les poumons et le cœur. Un nombre croissant de personnes en bonne santé sont exposées à des infections à staphylocoques potentiellement gravissimes.

L'augmentation de la résistance des staphylocoques pathogènes aux antibiotiques est un sujet de préoccupation important dont les infections sont en augmentation régulière et posent des problèmes thérapeutiques vu l'émergence des souches multirésistantes.

L'objectif de notre étude, qui a été réalisée au niveau du laboratoire d'analyses médicales de « Zibouch » à Aïn Defla, est d'isoler des souches de *S. aureus* responsables d'infections urinaires chez l'homme, d'étudier l'effet antibactérien du miel contre ces souches et de le comparer à celui des antibiotiques.

On a travaillé sur 13 prélèvements urinaires reçus au niveau du laboratoire, on a isolé des staphylocoques blancs à coagulase négative et on a déterminé la concentration minimale inhibitrice (CMI) du miel qui était de 11 %.

Nous avons réalisé aussi les tests de sensibilité des souches isolées aux antibiotiques, les résultats obtenus ont démontré une multirésistance, ce qui nécessite la recherche des moyens thérapeutiques alternatifs comme le miel afin de minimiser ce problème d'antibiorésistance.

Enfin nous avons été incapables de terminer notre travail en raison de la pandémie du COVID-19, qui nous a conduits à finir par être confiné à domicile.

**Mots Clés :** antibiotique, miel, antibiorésistance, CMI.

## Abstract

Staph infections are included by staph bacteria which are a type of germ that spreads on the skin or in the nose, even in healthy people. Most of the time, these bacteria are fine and do not cause skin infections. However, staph infections can be serious if the bacteria infect deep inside the body or enter the bloodstream, joints, bones, lungs, and heart. An increasing number of healthy people is exposed to potentially serious staphylococcal infections.

The increase of the resistance of pathogenic staphylococci to antibiotics is a matter of great concern, the infections of which are increasing steadily and present therapeutic problems given the emergence of multidrug-resistant strains.

The aim of our study, which was carried out in the medical analysis laboratory of "Zibouch" in Aïn Defla, is to isolate strains of *S. aureus* responsible for urinary tract infections in humans, to study the antibacterial effect of honey against these strains and to compare it to that of antibiotics.

We worked on 13 urine samples received at the laboratory, we isolated coagulase negative white staphylococci and we determined the minimum inhibitory concentration (MIC) of honey which was 11%.

We also carried out an antibiotic sensitivity testing of the isolated strains; the results obtained demonstrated multi-resistance, which requires research into alternative therapeutic means such as honey in order to minimize this problem of antibiotic resistance.

Finally we were unable to complete our work due to the COVID-19 pandemic, which led us to end up being housebound.

**Keywords:** antibiotics, honey, antibiotic resistance, MIC.

تحدث عدوى المكورات العنقودية بسبب بكتيريا المكورات العنقودية وهي نوع من الجراثيم التي تنتشر على الجلد أو الأشخاص الأصحاء. في معظم الأحيان ، لا تشكل هذه البكتيريا مشكلة ولا تؤدي إلى التهابات الجلد. ومع ذلك ، يمكن أن تكون عدوى المكورات العنقودية خطيرة إذا أصابت البكتيريا أعماق الجسم أو دخلت مجرى الدم والمفاصل والعظام والرئتين والقلب. يتعرض عدد متزايد من الأشخاص المكورات العنقودية خطيرة.

تعتبر زيادة مقاومة المكورات العنقودية المسببة للأمراض للمضادات الحيوية مصدر قلق كبير ، حيث تتزايد العدوى بشكل مطرد وتشكل مشاكل علاجية نظرًا لظهور سلالات مقاومة للأدوية المتعددة.

الهدف من دراستنا التي تم إجراؤها في مختبر التحاليل الطبية "زيبوش" في عين الدفلة ، هو عزل سلالات بكتيريا المكورة العنقودية البرتقالية المسؤولة عن التهابات المسالك البولية لدى البشر ، دراسة تأثير العسل المضاد للبكتيريا ضد هذه السلالات ومقارنتها بتأثير المضادات الحيوية.

13 عينة بول تم استلامها على مستوى المختبر ، وقمنا بعزل المكورات العنقودية البيضاء السلبية لتخثر الدم وحددنا الحد الأدنى للتركيز المثبط للعسل والذي كان 11 .

أجرينا أيضًا اختبارات حساسية للسلالات المعزولة للمضادات الحيوية ؛ وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها مقاومة الأدوية المتعددة ، الأمر الذي يتطلب البحث في الوسائل العلاجية البديلة مثل العسل لتقليل مشكلة مقاومة المضادات الحيوية.

أخيرًا ، لم نتمكن من إكمال عملنا بسبب وباء فيروس كورونا 19 ، مما أدى بنا في النهاية إلى البقاء في المنزل.

**الكلمات المفتاحية:** حيوي ، عسل ، المضادات الحيوية ، أدنى تركيز مثبط.

# Sommaire

Remerciements

ملخص

Résumé

Abstract

Sommaire

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction ..... 1

Chapitre I : Généralités sur staphylocoques pathogènes ..... 3

1.1. Historique ..... 3

1.2. Définition ..... 3

1.3. Epidémiologie de staphylocoques ..... 4

1.3.1. Niche écologique ..... 4

1.3.2. Transmission ..... 4

1.4. Classification et taxonomie de *Staphylococcus* ..... 4

1.5. Pouvoir pathogène ..... 6

1.6. Intoxication alimentaire due à *Staphylococcus aureus* ..... 7

Chapitre II : Antibiotiques ..... 9

2.1. Définition et historique ..... 9

2.2. Classification des antibiotiques ..... 9

2.3. Mode d'action des antibiotiques ..... 10

2.4. Résistance bactérienne aux antibiotiques ..... 11

2.4.1. Définition de la résistance bactérienne .....	11
2.4.2. Résistance intrinsèque .....	11
2.4.3. Résistance acquise .....	11
2.4.3.1. Résistance chromosomique .....	12
2.4.3.2. Résistance extra-chromosomique .....	12
2.5. Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques .....	13
2.5.1. Altération de la cible bactérienne de l'antibiotique .....	13
2.5.2. Inactivation enzymatique .....	14
2.5.3. Réduction de la perméabilité membranaire .....	14
2.5.4. Efflux actif .....	14

### **Chapitre III : Généralités sur le miel ..... 15**

3.1. Le miel à travers les siècles .....	15
3.2. Avis des écrits religieux .....	16
3.3. Le miel dans l'histoire de la pharmacie .....	17
3.4. Définition du miel .....	18
3.5. Caractères organoleptiques et composition chimique du miel .....	18
3.5.1. Caractères organoleptiques .....	18
3.5.1.1. Couleur .....	18
3.5.1.3. Goût .....	19
3.5.1.4. Consistance .....	19
3.5.2. Composition chimique du miel .....	20
3.5.2.1. Eau .....	20
3.5.2.2. Sucre .....	20
3.5.2.3. Enzymes .....	20
3.5.2.4. Protéines .....	21
3.5.2.5. Lipides .....	21
3.5.2.6. Vitamines .....	21
3.5.2.7. Oligo-éléments et minéraux .....	21

3.5.2.8. Micro-organismes .....	22
3.5.2.9. Acides organiques ou combinés sous forme de lactones .....	22
3.5.2.10. Composés aromatiques .....	22
3.5.2.11. Composés phénoliques .....	23
3.6. Caractéristiques physico-chimiques du miel .....	23
3.6.1. Propriété hygroscopique .....	23
3.6.2. Densité .....	23
3.6.3. Viscosité .....	23
3.6.4. Potentiel d'hydrogène (pH) .....	24
3.6.5. Osmolarité .....	24
3.6.6. Conductibilité électrique .....	24
3.7. Propriétés thérapeutiques du miel .....	24
3.7.1. Propriétés cicatrisantes .....	25
3.7.2. Propriétés antibactériennes .....	25
3.7.2.1. Composés à activité peroxyde .....	26
3.7.2.1.1. Peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) .....	26
3.7.2.1.2. Acide benzoïque .....	26
3.7.2.1.3. Acide ascorbique ou vitamine C .....	27
3.7.2.2. Eléments à activité non peroxyde .....	27
3.7.2.2.1. Osmolarité .....	27
3.7.2.2.2. Acidité .....	27
3.7.2.2.3. Méthylglyoxal (MGO) .....	27
3.7.2.2.4. Bactéries lactiques .....	27
3.7.2.2.5. Défensine-1 .....	28
3.7.2.2.6. Présence d'essences essentielles dans le miel .....	28
3.7.2.2.7. Autres substances .....	28
3.7.3. Propriétés anti-inflammatoires .....	28
3.7.4. Propriétés antioxydantes .....	29
3.7.5. Propriétés antifongiques .....	29
3.7.5.1. Mycoses cutanées .....	29

3.7.5.2. Mycoses vaginales .....	29
3.7.6. Propriétés antivirales .....	29
3.7.7. Propriétés antinéoplasiques .....	30
3.7.8. Propriétés antidiabétiques .....	31
3.8. Intérêt et limites à l'utilisation du miel .....	32
3.8.1. Intérêts .....	32
3.8.1.1. Facilité de production, de conservation et d'utilisation .....	32
3.8.1.2. Coût .....	32
3.8.1.3. Entité naturellement active .....	33
3.8.1.4. Innocuité .....	33
3.8.2. Limites .....	33
3.8.2.1. Réticences du corps médical .....	33
3.8.2.2. Réticences des patients .....	34

## **Chapitre IV : Etude expérimentale .....** 35

4.1. Objectif du travail .....	35
4.2. Lieu et période de l'étude .....	35
4.3. Matériel .....	35
Matériel biologique .....	36
4.4. Méthodes .....	36
4.4.1. Prélèvement .....	36
4.4.2. Isolement des staphylocoques .....	36
4.4.3. Purification .....	37
4.4.4. Identification bactérienne .....	37
4.4.4.1. Coloration de Gram (examen microscopique) .....	37
4.4.4.2. Test de catalase .....	38
4.4.4.3. Test de coagulase .....	39
4.4.5. Antibiogramme .....	39

4.4.6. Test de sensibilité au miel .....	41
4.4.6.1. Détermination de la CMI .....	41
4.5. Résultats .....	43
4.5.1. Prélèvement .....	43
4.5.2. Isolement (aspect macroscopique) .....	43
4.5.3. Coloration de Gram (aspect microscopique) .....	43
4.5.4. Test de catalase .....	43
4.5.5. Test de Coagulase .....	43
4.5.6. Antibiogramme .....	43
4.5.7. Détermination de la CMI .....	44
Conclusion .....	46

## Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Classification hiérarchique du phylum XIII ( <i>Firmicutes</i> ) basée sur l'analyse phylogénétique de l'ADN/ARN 16S.	05
2	Modes d'action des antibiotiques.	10
3	Exemples de quelques miels et leurs couleurs.	19
4	Comparaison entre le miel et le sucre.	20
5	Antibiotiques testés vis-à-vis des souches de staphylocoques isolées.	41
6	Profils d'antibiorésistance des souches de staphylocoques isolées.	44

## Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Expression temporelle des facteurs de virulence chez <i>S. aureus</i> .	07
2	Modes de fonctionnement des antibiotiques.	11
3	Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques.	13
4	Scène de récolte du miel dans l'Egypte Antique.	15
5	Cueillette du miel (grottes de l'Araignée, Bicorp, Espagne).	15
6	Versets 68-69, Sourate d' <i>An-Nahl</i> (les abeilles), Saint Coran.	17
7	Différents miels de différentes couleurs.	18
8	Effets de l'osmolarité du miel.	25
9	Résumé des différentes cibles d'action du miel.	31
10	Antibiogramme de la souche 1.	44
11	Détermination de la CMI.	45

# Liste des abréviations

**C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>** : Methyl alpha-D-arabinopyranoside

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**PAI** : Plasminogen Activator Inhibitor

**MGO** : Méthylglyoxal

**pH** : Potentiel d'Hydrogène

**CMI** : Concentration Minimal Inhibitrice

**NF-κB** : Nuclear Factor-Kappa B

**HSV** : Herpes Simplex Virus

**NO** : Monoxyde d'azote

**HMF** : Hydroxyméthylfurfural

**E2** : Prostaglandine

**B2** : Thromboxane

**<sup>60</sup>Co** : Cobalt 60

**MLS** : Macrolide, Lincosamide, Streptogramine

**SARM** : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méricilline

**MH** : Mueller Hinton

**GN** : Gélose nutritive

**BHIB** : Brain Heart Infusion Broth

**CA-SFM** : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

# Introduction

---

## Introduction

Considérés comme une des révolutions médicales du XX<sup>ème</sup> siècle, les antibiotiques ont apporté un immense bénéfice à l'humanité, en permettant de soigner de nombreuses infections bactériennes, et en faisant diminuer considérablement la mortalité qui y était associée. Malheureusement, l'utilisation de ces molécules a rapidement été suivie par l'apparition d'une résistance bactérienne aux traitements. Ponctuelles au départ, ces résistances représentent maintenant une menace mondiale croissante de la santé publique. De plus en plus de souches bactériennes deviennent multirésistantes, et placent alors les soignants dans une situation d'impasse thérapeutique. Ce phénomène serait responsable de plusieurs dizaines de milliers de morts par an en Europe. Couplé au manque du développement de nouveaux antibiotiques, le risque que l'absence de solutions thérapeutiques face à une infection bactérienne puisse devenir une constante grandit de jour en jour. Il est donc devenu nécessaire de mettre en place des moyens de traitement efficaces sans effets secondaires afin de minimiser ce problème de l'antibiorésistance (**Ziai, 2014**).

La connaissance et l'utilisation du miel par l'homme remontent aux temps les plus reculés de son histoire, il fait partie indubitablement des aliments les plus anciens de l'humanité. Cet élixir précieux est élaboré par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar des fleurs aussi bien que du miellat. Le miel est une solution hautement concentrée en sucres, dont les principaux sont le fructose et le glucose. Il renferme aussi une large gamme de composés mineurs tels que les minéraux, les protéines, les vitamines, les acides organiques, les flavonoïdes et les caroténoïdes, ... (**Azeredo et al., 2003**).

Récemment, les utilisations du miel et de la gelée royale se sont développées grâce à de nombreuses études scientifiques qui leur ont redonnées, tout comme aux autres produits de la ruche, la juste place que les anciens leur avaient attribuée. De plus, les thérapeutiques dites naturelles suscitent un regain d'intérêt pour ces produits ; c'est ainsi que l'apithérapie, définie comme étant « la médecine par les abeilles », a connu un essor considérable ces dernières années. Les premiers résultats issus de l'analyse des miels datent de 1892, puisque Van Ketel a alors été le pionnier de la redécouverte du miel et de ses propriétés antibactériennes. Puis il faudra attendre les années soixante-dix pour que la communauté scientifique s'intéresse plus encore à ce produit. Ainsi de nombreuses études ont testé différents miels sur différentes souches bactériennes et fongiques pour voir les réponses de celles-ci en fonction de la concentration et du



## Introduction

---

temps. Comme évoqué, l'usage du miel n'a pas beaucoup évolué depuis. Mais la littérature est divisée en deux grandes catégories, il y a d'un côté toutes les études *in vitro* de l'efficacité du miel sur des isolats bactériens et/ou fongiques cliniques ; et d'un autre côté, une dimension plus clinique avec des tests concernant les propriétés cicatrisantes du miel sur des brûlures ou des plaies chroniques (**Sedova et al., 1973**).

Les principales souches bactériennes qui ont été étudiées sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*, que ce soit des isolats cliniques ou des souches de référence (**Cooper et al., 1999 ; Patton et al., 2006**).

En général, le staphylocoque doré est considéré comme une bactérie ubiquitaire qui occupe aujourd'hui, à part sa virulence et sa résistance aux antibiotiques usuels, une grande importance en pathologie humaine, dont la prévalence des infections augmente régulièrement. Cette bactérie est armée pour annihiler un grand nombre de défenses que son hôte pourrait lui opposer. De surcroît, elle présente un arsenal de résistances vis-à-vis des antibiotiques et des antiseptiques, d'où la difficulté de traitement des infections (**Kenfaoui, 2017**).

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude est d'isoler des souches de *S. aureus* responsables d'infections urinaires chez l'homme, étudier l'effet antibactérien du miel contre ces souches et le comparer à celui des antibiotiques.

## Chapitre I : Généralités sur staphylocoques pathogènes

### 1.1. Historique :

En 1871, le premier isolement de staphylocoques (bactéries en forme de coques) a été réalisé à partir de pus d'abcès (**Fasquelle, 1974**).

En 1882, le nom "Staphylocoque" a été donné par le chirurgien Ogston, pour décrire ces grains (kokkos), groupés en amas irréguliers à la façon d'une grappe de raisin (Staphylos) en les différenciant de *Streptococcus* (**Eykin, 1996 ; Spicer, 2003**).

En 1884, l'Allemand Rosenbach a différencié les espèces *S. aureus* de *S. albus* par la coloration des pigments produits par les colonies (blanches ou dorées) (**Avril et al., 1992 ; Karthik, 2007**).

En 1885, Zopf a placé les staphylocoques et les microcoques dans le genre *Micrococcus*, séparés par la suite par Flugge et ses collaborateurs (1955) qui classent les cocci anaérobies facultatifs et aérobies dans le genre *Staphylococcus* et *Micrococcus*, respectivement. Cette classification est basée sur leur action vis-à-vis de la gélatine et le test d'oxydation et fermentation du glucose. Il faut attendre qu'en 1965 que Silvestri et Hillenont aient proposé une distinction entre les deux genres basée sur la composition de l'ADN. Le pourcentage en bases guanine et cytosine (G + C %) de l'ADN des microcoques est de 63 + 73 %. Ce dernier, comparé à celui des staphylocoques 30 + 39 %, indique qu'il n'existe pas de relation entre les deux genres (**Stephen et Hawkey, 2006**).

### 1.2. Définition :

Les *Staphylococcus* produisent de la coagulase (enzyme qui convertit le fibrinogène en fibrine). *Staphylococcus* à coagulase positive est un groupe de bactéries ubiquitaires (**Silva, 2007**). Il se trouve également dans les fosses nasales, le pharynx (20 à 50 % des individus) et dans le tube digestif (**Silva, 2007**). Il est considéré à la fois comme un germe commensal et un agent pathogène majeur de l'homme (**Eykin, 1996 ; Spicer, 2003**).

### 1.3. Epidémiologie de staphylocoques :

#### 1.3.1. Niche écologique :

Ce germe est ubiquitaire et est habituellement retrouvé dans le sol, les poussières, les eaux et sur certains produits alimentaires (comme les laitages). L'homme représente l'une des niches écologiques les plus importantes pour ces germes qui vivent à l'état commensal sur la peau et les muqueuses. *S. aureus* constitue l'une des espèces les plus couramment isolées en milieu hospitalier avec *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*. Cette bactérie est impliquée dans la survenue d'infections nosocomiales et représente le deuxième agent pathogène responsable de ce type d'infections après *E. coli*, mais son isolement en milieu communautaire est également de plus en plus fréquent (**Fanny et al., 1991**).

#### 1.3.2. Transmission :

Le mode de transmission principal des staphylocoques est le contact direct (infections cutanées ou muqueuses) ou indirect (transmission par l'intermédiaire de l'environnement) qui est fréquent en milieu hospitalier, notamment à partir des vêtements, de la literie, du matériel médical, de la poussière et de l'air. Les corps étrangers comme les dispositifs intravasculaires (cathéters, valves) ou les prothèses orthopédiques constituent également des facteurs favorisants. En milieu hospitalier, la transmission manuelle portée par le soignant (de leurs propres souches ou de celles de patients infectés) constitue la principale cause de survenue d'infections nosocomiales à *S. aureus* (**Dohin et al., 2007**).

### 1.4. Classification et taxonomie de *Staphylococcus* :

Selon la classification de Garrity et al. (2007), le genre *Staphylococcus* appartient à la famille *Staphylococcaceae*. Il est proche des genres *Listeria* et *Bacillus* et occupe une place très importante en pathologie humaine et animale (**Garrity et al., 2007**).

## Synthèse bibliographique

**Tableau 01 : Classification hiérarchique du phylum XIII (*Firmicutes*) basée sur l'analyse phylogénétique de l'ADN/ARN 16S (Garrity *et al.*, 2007).**

Phylum XIII	Classe	Ordre	Famille	Genre
<i>Firmicutes</i>	Classe I : <i>Clostridia</i>			
	Classe II : <i>Mollicutes</i>			
	Classe III : <i>Togobacteria</i>			
	Classe IV : <i>Bacilli</i>	Ordre I : <i>Bacillales</i>	Famille I : <i>Bacillaceae</i>	<i>Bacillus</i>
			Famille II : <i>Planococcaceae</i>	<i>Planococcus</i>
			Famille III : <i>Listeriaceae</i>	<i>Listeria</i>
			Famille IV : <i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>

La taxonomie du genre *Staphylococcus* a subi plusieurs remaniements successifs grâce au développement du séquençage d'ARNr 16S (Alomar, 2007). Selon le même auteur, il existe plus de quarante espèces de *Staphylococcus* dont 24 sous-espèces. Un certain nombre d'entre elles sont trouvées chez l'homme, d'autres sont présentes chez les animaux ou dans les aliments (viandes, produits laitiers, ... etc.) (Avril *et al.*, 1992 ; Quinn *et al.*, 2011).

Le genre *Staphylococcus* est séparé en deux groupes sur la base de la présence de la coagulase (Alomar, 2007).

Le groupe des *Staphylococcus* à coagulase négative contient 33 espèces dont la majorité ne présente pas de risque sanitaire (Morea *et al.*, 1999 ; Blaiotti *et al.*, 2004).

Le groupe des *Staphylococcus* à coagulase positive est constitué de 7 espèces : *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. schleiferi subsp coagulans*, *S. hyicus*, *S. lutrae*, *S. delphini* et *S. pseudointermedius* (Devriese *et al.*, 2005). Celles-ci peuvent être impliquées dans des infections humaines (Avril *et al.*, 1992 ; Quinn *et al.*, 2011). *Staphylococcus aureus* est le plus impliqué en

pathologie humaine, tandis que *S. intermedius* et *S. hyicus* en pathologie animale (**Alomar, 2007**).

### 1.5. Pouvoir pathogène :

*S. aureus* représente l'espèce la plus pathogène pour l'homme. La pathogénie de *S. aureus* est un phénomène complexe, faisant intervenir une multitude de facteurs de virulence (**Hiron, 2007**).

En effet, son pouvoir pathogène résulte de la sécrétion d'enzymes (catalase, coagulase, désoxyribonucléases, phosphatases, hyaluronidases, fibrinolysines, lipases et protéolysines) et de toxines (hémolysines, leucocidines, entérotoxines et exfoliatines) ; celles-ci lui confèrent respectivement son pouvoir invasif et toxinogène (**Le Loir et Gautier, 2010**).

Cette bactérie est, avant tout, une bactérie pyogène responsable de la plupart des infections suppurées de la peau et des muqueuses. Les principales staphylococcies cutanées sont dues à la pénétration et la multiplication de la bactérie dans les annexes de la peau qui provoque un large panel d'infections : folliculites, furoncles, anthrax, orgelets, panaris, impétigo ou abcès. Les infections toxiniques, quant à elles, sont dues à la diffusion dans les tissus de toxines spécifiques qui provoquent plusieurs types d'infections : le choc toxique staphylococcique, le syndrome d'exfoliation, l'impétigo bulleux ou encore des toxi-infections alimentaires (**Le Loir et Gautier, 2010**).

Chaque type d'infection nécessite une combinaison particulière de facteurs de virulence. De l'adhésion à la pénétration dans les tissus, la bactérie est capable de mettre en place les acteurs de la virulence au moment opportun. Ainsi, les protéines de surface sont synthétisées en début de croissance puis réprimées laissant alors la place à la synthèse de toxines (**Dunman et al., 2001**).

# Synthèse bibliographique

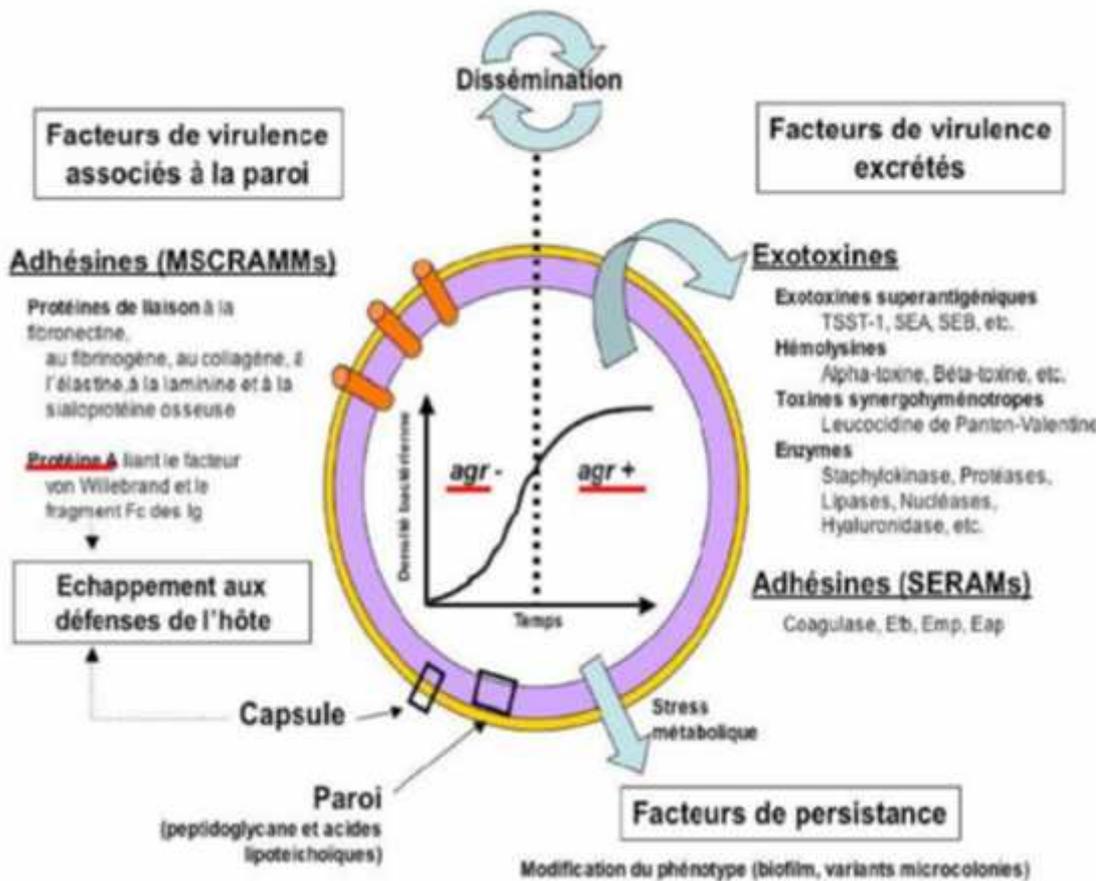


Figure 01 : Expression temporelle des facteurs de virulence chez *S. aureus* (Ferry *et al.*, 2005).

Les facteurs de virulence peuvent être répartis en 4 catégories : les facteurs de virulence associés à la paroi (MSCRAMMs), les facteurs d'échappement au système immunitaire (capsule, protéine A), les facteurs de virulence sécrétés comme les exotoxines (SERAMs) et les facteurs de persistance. L'expression de l'ensemble de ces facteurs est régulée temporellement en particulier par un système à 2 composants *Agr*, et permet la dissémination des bactéries dans l'organisme (Ferry *et al.*, 2005).

## 1.6. Intoxication alimentaire due à *Staphylococcus aureus* :

Les intoxications alimentaires à *S. aureus* ne sont pas des infections vraies avec multiplication bactérienne *in situ*, mais sont dues aux entérotoxines préalablement sécrétés dans l'aliment (Angandza, 2012).

Les entérotoxines staphylococciques sont de potentiels agents d'intoxication alimentaire staphylococcique suite à la consommation d'aliments contaminés (elles sont émétisantes, avec

## Synthèse bibliographique

---

ou sans diarrhée) (**Asao et al., 2003**). Elles sont thermostables, résistants aux enzymes protéolytiques et aux sucs digestifs, et assez stables sur une large gamme de pH (**Bendahou et al., 2009 ; Digiannatal et al., 2011 ; Angandza, 2012**).

Les propriétés biologiques des entérotoxines peuvent rester inchangées après pasteurisation (**Asao et al., 2003 ; Holecková et al., 2004**). Selon Anderson et ses collaborateurs, l'entérotoxine A (SEA), par exemple, réserve certaines de ses activités biologiques après 28 minutes à 121 °C (**Anderson et al., 1996**).

Les entérotoxines de *S. aureus* n'agiraient pas directement sur les cellules de la muqueuse intestinale, mais pourraient intervenir sur les terminaisons nerveuses du tube digestif (**Michel, 2005**).

## Chapitre II : Antibiotiques

### 2.1. Définition et historique :

Un antibiotique, du grec anti : « contre », et bios : « la vie », d'après le Dictionnaire de Biologie de Jacques Berthet, est une molécule naturelle ou semi-synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotique bactériostatique. Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée (**Berthet *et al.*, 2015**).

Certains antibiotiques provoquent, à partir d'une certaine concentration « seuil », l'apparition d'une mortalité bactérienne ; on appelle cela la bactériocidie. L'utilisation des antibiotiques pour le traitement des infections bactériennes est un des progrès majeurs de la médecine au 20<sup>ème</sup> siècle (**Anonyme 1**).

En 1877, le terme d'antibiose apparaît. Pasteur et Joubert montrent l'action antagoniste entre les micro-organismes (bacille du charbon) (**Lee *et al.*, 2014**).

En 1942, la pénicilline est industriellement produite, et qui sera utilisée et sera bénéfique pendant la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale (**Arab *et al.*, 2011**).

### 2.2. Classification des antibiotiques :

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques. Les principales sont les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides, les aminosides, les cyclines et les quinolones.

Ces grandes familles d'antibiotiques se différencient par :

- Le spectre d'activité : c'est-à-dire l'ensemble des germes sensibles à chaque famille d'antibiotique.
- L'origine : l'antibiotique est élaboré par un organisme (antibiotique naturel) ou produit par synthèse (antibiotique synthétique ou semi synthétique) ;
- Le mode d'action (cible) : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques.

## Synthèse bibliographique

- La nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (exemple : le cycle  $\beta$ -lactame). La classification selon la nature chimique permet de classer les antibiotiques en familles (  $\beta$ -lactamines, aminosides, tétracyclines, etc.) (Anonyme 2).

### 2.3. Mode d'action des antibiotiques :

Les modes d'action des différents antibiotiques sont illustrés dans le tableau suivant :

**Tableau 02 : Modes d'action des antibiotiques (Benjira, 2016).**

Cible	Action	Antibiotique
Sur la paroi : ils cassent la paroi pour tuer la bactérie	Inhibition de la synthèse du peptidoglycane.	- $\beta$ -lactamines, -Glycopeptides -Fosfomycines
Sur la membrane plasmique (caractère amphipathique) : ils agissent comme des détergents cationiques	Pénétration dans la cellule bactérienne et insertion parmi les phospholipides de la paroi et perturbation de perméabilité membranaire.	-Polymyxine B -Colistine
Inhibition de la synthèse protéique : ils se fixent sur des constituants spécifiques du ribosome bactérien	Empêchement ou gêne de la traduction des ARNm, donc formation de nouvelles protéines	-Tétracyclines -Aminosides -Chloramphénicol -Macrolides -Acide Fusidique -Linézolide
Inhibition de la synthèse ou du fonctionnement des acides nucléiques	-Inhibition de la réplication de l'ADN -Inhibition de la transcription de l'ARN polymérase -Diminution de la synthèse des précurseurs nucléotidiques	-Rifampicines -Sulfamides -Quinolones -Triméthoprimes
Inhibition compétitive	Anti-métabolites	Analogues de vitamines (sulfamides)

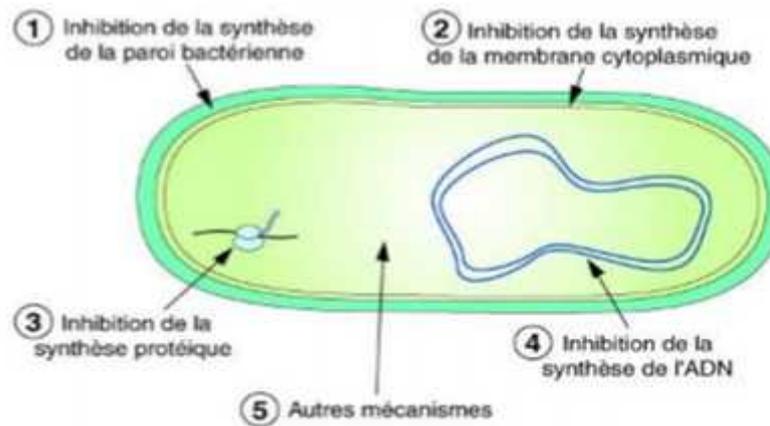


Figure 02 : Modes de fonctionnement des antibiotiques (Benjira, 2016).

## 2.4. Résistance bactérienne aux antibiotiques :

### 2.4.1. Définition de la résistance bactérienne :

Selon la définition microbiologique du terme, une souche est dite résistante lorsqu'elle se cultive en présence de concentration plus élevée en antibiotique comparativement à d'autres souches qui lui sont phylogénétiquement liées. Par conséquent, la résistance est une propriété qui ne peut être étudiée que par comparaison d'au moins deux souches, dont l'une de référence souvent appelée souche sauvage et développée en laboratoire à partir d'individus prélevés dans la nature, d'une même espèce ou d'un même genre, cultivées dans les mêmes conditions. Selon la définition clinique, une souche est qualifiée de résistante lorsqu'elle survit à la thérapie antibiotique mise en place (Guardabasil *et al.*, 2006).

### 2.4.2. Résistance intrinsèque :

La résistance intrinsèque (ou naturelle ou insensibilité) est un caractère qui touche toutes les bactéries de la même espèce ou du même genre bactérien. Elle est stable, transmise à la descendance (elle a pour support génétique le chromosome bactérien) mais elle n'est pas ou peu transmissible sur un mode horizontal (d'une bactérie à l'autre au sein d'une même espèce ou entre espèces différentes). Elle confère une certaine tolérance, voire une insensibilité totale vis-à-vis d'une molécule particulière ou vis-à-vis d'une classe d'antimicrobiens (Courvalin, 2008).

### 2.4.3. Résistance acquise :

Elle est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien (dans certains cas, elle peut concerner la grande majorité des souches comme, par

## Synthèse bibliographique

---

exemple, la production de pénicillinase chez le staphylocoque qui intéresse plus de 90 % des souches). La résistance acquise résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce (**Courvalin, 2008**).

Le potentiel génétique d'une bactérie est constitué du chromosome et d'un ou de plusieurs génophores facultatifs et extra-chromosomiques, les plasmides. Des gènes sont également portés par des éléments génétiques transposables et par des intégrons. Une bactérie peut ainsi acquérir une résistance aux antibiotiques par deux grands mécanismes génétiques. L'un a pour support le chromosome et définit une résistance chromosomique, l'autre a pour support les plasmides ou les éléments transposables ou les intégrons et ils définissent une résistance extra-chromosomique (**Giedraitien, 2011**).

### **2.4.3.1. Résistance chromosomique :**

Il s'agit de la mutation du génome visant à lui donner un autre statut. C'est un phénomène plutôt lent, rare, sporadique et ne se révèle que par la prise d'un antibiotique. Cette résistance se transmet sur mode vertical, elle est héréditaire et modifie la structure complète de la bactérie. Elle se produit toutes les 10<sup>5</sup> à 10<sup>10</sup> divisions mais comme il y a beaucoup de bactéries dans un milieu infectieux, il ne faut pas négliger la probabilité qu'une bactérie résistante se développe. Ce mode de résistance ne représente que 20 % de l'origine des bactéries résistantes (**Calgagno et Lacroix, 2011**).

### **2.4.3.2. Résistance extra-chromosomique :**

Elle est essentiellement liée à l'activité plasmidique. Les plasmides sont des structures extra-chromosomiques constituées d'ADN bicaténaire circulaire, se répliquant de façon autonome. Leur transmission, stable au cours des générations, peut se faire entre des bactéries de la même espèce ou d'espèces différentes. L'une des conséquences de cette facilité de transmission intra et interspécifique est que la résistance plasmidique peut intéresser plusieurs antibiotiques à la fois (bactéries multirésistantes). La résistance plasmidique est fréquente car elle est liée à une synthèse des protéines additionnelles et non à une mutation et à l'inverse de la bactérie mutante, elle n'est pas fragilisée. Elle est aussi contagieuse et se transmet horizontalement par conjugaison, mobilisation, transduction et transformation (**Poly et al., 2000**).

### 2.5. Mécanismes biochimiques de la résistance aux antibiotiques :

Sur le plan biochimique, les bactéries ont développé quatre grands mécanismes d'acquisition de la résistance afin de neutraliser l'action des agents antibactériens, les plus répandus étant la modification de la cible (qui entraîne une perte d'affinité de l'antibiotique pour cette dernière), l'inactivation enzymatique (production d'une enzyme qui va détoxifier l'antibiotique), l'imperméabilité (notamment par diminution du diamètre des porines chez les bacilles à Gram négatif) et l'efflux des antibiotiques (expulsion des antibiotiques à l'extérieur de la cellule par des pompes énergie-dépendantes). Le motif commun à ces différents mécanismes de résistance est d'empêcher l'interaction de l'antibiotique avec sa cible (**Guardabassi et Courvalin, 2006**).

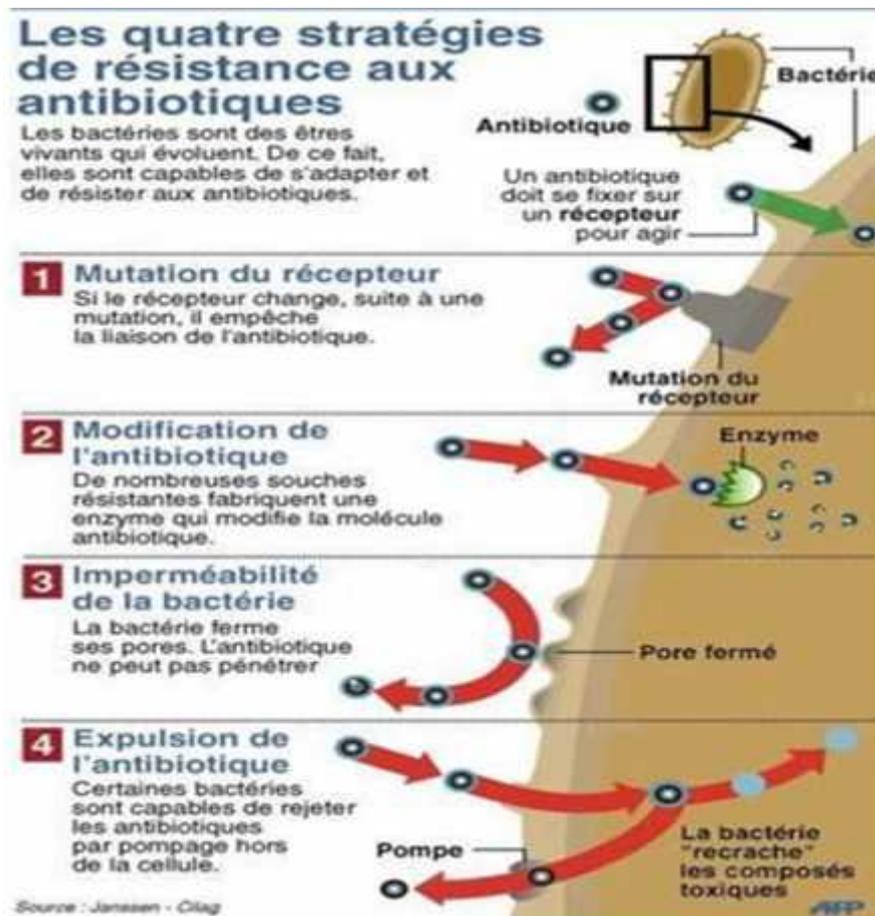


Figure 03 : Principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques (Tian *et al.*, 2014).

#### 2.5.1. Altération de la cible bactérienne de l'antibiotique :

La cible de l'antibiotique peut être structurellement modifiée ou remplacée, de telle sorte que le composé antibactérien ne puisse plus se lier et exercer son activité au niveau de la

bactérie. La modification de la cible, mécanisme de résistance décrit pour presque tous les antibiotiques, est particulièrement importante pour les résistances aux pénicillines, aux glycopeptides et aux molécules du groupe MLS (Macrolides, Lincosamides, Streptogramines) chez les bactéries à Gram positif, et pour les résistances aux quinolones chez les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Le remplacement de la cible de l'antibiotique est, quant à lui, un mécanisme décrit pour les sulfamidés, les diaminopyrimidines (triméthoprim) et les bêta-lactames, dont les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline (SARM) (Aarestrup *et al.*, 2001).

### 2.5.2. Inactivation enzymatique :

L'inactivation enzymatique de l'antibiotique représente le principal mécanisme de résistance des bêta-lactames, des aminoglycosides et des phénicolés. L'enzyme, en modifiant le noyau actif de l'antibiotique par clivage ou par addition d'un groupement chimique, empêche la fixation de l'antimicrobien sur sa cible et provoque une perte d'activité grâce à sa capacité de détruire des liens chimiques nécessaires à l'intégrité fonctionnelle du médicament (Mammedi, 2008).

### 2.5.3. Réduction de la perméabilité membranaire :

La membrane externe des bactéries à Gram (-) peut constituer une barrière à la pénétration des antibiotiques. En effet, le passage de petites molécules hydrophiles n'est possible que grâce à la présence de porines qui forment des canaux aqueux à travers cette membrane. En revanche, des molécules trop volumineuses ou insuffisamment hydrophiles ne pourront emprunter cette voie d'accès et ne pénétreront que modestement dans les bactéries. Toute mutation affectant une porine va perturber la pénétration de l'antibiotique dont elle permet l'entrée (Karthikeyan, 2010).

### 2.5.4. Efflux actif :

L'efflux actif (médié par des protéines transmembranaires connues sous le terme de pompes à efflux ou transporteurs actifs) est un mécanisme qui repose sur une pompe insérée dans la membrane nécessitant de l'énergie qui permet d'expulser à l'extérieur (grâce à un canal) des métabolites et des composés toxiques étrangers tels que des antibiotiques et d'autres médicaments et donc de diminuer leur concentration intracellulaire (Bruce *et al.*, 2009).

### Chapitre III : Généralités sur le miel

#### 3.1. Le miel à travers les siècles :

Entre l'homme et l'abeille existe une formidable histoire d'amour qui remonte à une dizaine de millénaires. Les travaux de la ruche et la récolte du miel, souvent auréolés de mythes et de légendes, font partie intégrante de l'histoire de l'humanité (Bahloul et Meziani, 2017).



Figure 04 : Scène de récolte du miel dans l'Egypte Antique (Guilleux, 2005).



Figure 05 : Cueillette du miel (grottes de l'Araignée, Bicorp, Espagne) (Clément *et al.*, 2011).

C'est en Mésopotamie, dès le III<sup>ème</sup> millénaire, qu'apparaissent les premières abeilles domestiques. En Grèce, le miel était donné en offrande aux Dieux, d'où le terme "nectar des

## Synthèse bibliographique

---

Dieux". Il était cependant aussi connu et utilisé pour ses vertus comme en témoignent les écrits d'Hippocrate, père de la médecine (460-370 avant J.-C.) en Grèce Antique. Fruit d'un grand intérêt pour l'apithérapie, on peut donc trouver dans ces derniers de nombreuses indications tantôt surprenantes avec la confection de suppositoires au miel pour traiter les hémorroïdes, tantôt judicieuses notamment avec l'utilisation du miel pour la cicatrisation des plaies, ou encore novatrices avec l'utilisation du miel contre la toux et les douleurs de la gorge. Il faut cependant attendre le début du XX<sup>ème</sup> siècle pour qu'il soit consommé en routine afin de soulager les gorges irritées, notamment avec les fameux bonbons au miel. Pendant longtemps, le miel fut la première et unique source de sucre pour l'homme et cela jusqu'à la renaissance (**Gout, 2008**).

### 3.2. Avis des écrits religieux :

Le miel, qui est un produit complexe et d'une extrême richesse, était considéré comme un remède capable de prévenir et de guérir de nombreux maux, et ce, dans diverses civilisations. L'homme s'est rapidement aperçu que le miel possédait des propriétés intéressantes pour la santé humaine (**Vaccari, 2016**).

L'abeille jouit d'un statut important quelque soit la religion. Pour la religion juive, le Talmud évoque le miel comme un sirop épais d'une douceur incomparable. Par ailleurs, ces textes citent la terre israélienne où le lait et le miel coulent en abondance. La religion chrétienne est tout aussi élogieuse puisque les textes bibliques considèrent le miel comme symbole d'abondance et de bénédiction (**Sorkhi et al., 2012**).

L'islam n'échappe donc pas à la règle et consacre une sourate aux abeilles et au miel. Le fait même de consacrer une sourate entière à cet animal montre son importance pour la religion musulmane. Les abeilles et le miel qu'elles produisent, étant cités dans le Coran, acquièrent une importance capitale tant la religion est interconnectée avec les habitudes de la population. *An-Nahl* (abeille en arabe) est le titre de la sourate XVI, dont les versets 68 et 69 sont donc dédiés aux abeilles et au miel (**Chebel, 2009**).

Allah, l'exalté, dit : « Et voila ce que ton Seigneur révéla aux abeilles : prenez des demeures dans les montagnes, les arbres et les treillages que [les hommes] font. Puis mangez de toute espèce de fruits, et suivez les sentiers de votre Seigneur, rendus faciles pour vous. De leur ventre, sort une liqueur, aux couleurs variées, dans laquelle il ya une guérison pour les gens. Il y a vraiment là une preuve pour des gens qui réfléchissent » [**Versets 68-69, Sourate d'An-Nahl (les abeilles), Saint Coran**].

## Synthèse bibliographique

Ces deux versets ont attiré le regard des médecins et des chercheurs et ils ont entamé des études sur le miel des abeilles, ils ont découvert que le miel contient plusieurs médicaments qui traitent beaucoup de maladies (Ismail, 2016).



**Figure 06 : Versets 68-69, Sourate d'An-Nahl (les abeilles), Saint Coran.**

Dans l'autre côté, la Sunna vient confirmer des vertus bénéfiques du miel pour nous soigner. Voici un exemple de Hadith : selon Abou Saïd Elkhodri, un homme vint dire au Prophète (sala Allahu 'alayhi wa salama) : « Mon frère a mal au ventre ». « Donne-lui du miel à boire », répondit le Prophète (sala Allahu 'alayhi wa salama). L'homme revint à nouveau une deuxième et une troisième fois et le Prophète lui dit : « Donne-lui du miel à boire ». L'homme revint encore et dit : « J'ai fait ce que tu m'as conseillé ». « Dieu a dit la vérité », dit alors le Prophète (sala Allahu 'alayhi wa salama). « C'est le ventre de ton frère qui a menti, donne-lui du miel à boire ». Il fit boire du miel au malade et il guérit » (Rapporté par Boukhari).

### 3.3. Le miel dans l'histoire de la pharmacie :

Le miel a depuis toujours été utilisé dans des préparations pharmaceutiques, il figure en tant que matière médicale dans des préparations médicinales dans le manuel de stage en pharmacie de Camille et Marcel Guillot datant de 1942. Dans ce livre, les auteurs distinguent certains types de miel comme le miel de Narbonne et le miel ambré du Gâtinais et le miel brun de Bretagne, les premiers étant réservés à la préparation de mellites et l'autre étant utilisé pour faire des lavements et en médecine vétérinaire. Parmi les préparations pharmaceutiques à base de miel, on cite les mellites, oxymellites et les électuaires, mais d'autres ont émergé plus récemment comme les aromiels (Aiache, 1996).

### 3.4. Définition du miel :

Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar et du miellat de diverses plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs. Les abeilles butinent ces substances sucrées, les régurgitent, les transforment en miel, en les combinant avec des matières spécifiques propres, les déposent, les déshydratent et les laissent mûrir dans les rayons de la ruche où une butineuse doit accomplir 50.000 vols environ. Les saccharoses que contient le nectar sont transformés par les abeilles en glucose et en fructose grâce à leurs enzymes (Biri, 1997).

### 3.5. Caractères organoleptiques et composition chimique du miel :

#### 3.5.1. Caractères organoleptiques :

##### 3.5.1.1. Couleur :

La couleur des miels est liée à l'espèce végétale que les abeilles ont butinée et qui leur transmet les pigments, donc on peut dire que la couleur est liée aussi au nectar des fleurs butinées (Vannier, 1999). La variabilité de la couleur des miels est importante puisque les miels les plus pauvres en matière minérale (contenant 0.02 % de cendre) sont des miels très claires, les plus foncés étant les plus minéralisés (Mokeddem, 1998).



Figure 07 : Différents miels de différentes couleurs (photo personnelle).

## Synthèse bibliographique

---

**Tableau 03 : Exemples de quelques miels et leurs couleurs (Vannier, 1999).**

<b>Miels</b>	<b>Couleur</b>
Bruyère (Callune)	Brun-rouge avec tons roussâtres
Tilleul	Ambré avec nuances de jaune
Sainfoin	Blanc jaunâtre
Châtaignier	Brun foncé presque noire
Tournesol	Jaune canari
Trèfle blanc	Blanchâtre ou jaune très pâle
Sapin	Noir avec reflets verts
Epicéa	Reflets roux

### **3.5.1.2. Odeur :**

Le caractère olfactif est complexe et composite, ce qui en fait toute la subtilité, chaque odeur est caractéristique d'une variété florale. Les essences aromatiques des nectars s'évaporent très rapidement, elles sont végétales, florales ou fruitées, puissantes ou non, lourdes et vulgaires (Clément, 2002).

### **3.5.1.3. Goût :**

Il s'agit des arômes de la saveur (acide, sucrée, salée et amère). Les goûts peuvent être végétaux, floraux, empyreumatiques, fins, puissants, ... (Mokeddem, 1998).

Pour évaluer les saveurs d'un miel, il faut le garder quelques instants en bouche pour laisser les papilles linguales s'éveiller avant l'avaler. Le miel a un goût sucré prononcé dont chaque goût est spécifique d'une variété florale. Les substances aromatiques donnent une particularité supplémentaire au goût. Les saveurs sont aussi variées que les odeurs du plus doux au plus prononcé et fort, et plus de cinquante substances ont été détectées par des méthodes de chromatographie (Clément, 2002).

### **3.5.1.4. Consistance :**

Le miel peut être fluide ou solide et peut varier au cours du temps. Cela est en fonction de la variété du miel et donc de sa composition (sa teneur en glucose, en fructose et en eau) et de la température (Delcourt, 2010).

## Synthèse bibliographique

---

### 3.5.2. Composition chimique du miel :

La composition chimique du miel est très complexe car il y a de nombreux facteurs de variabilité (espèce des fleurs butinées, composition des sols, etc.) et elle détermine l'activité thérapeutique du miel (**Roman, 2009**).

#### 3.5.2.1. Eau :

L'eau est un des composants les plus importants du miel et provient du nectar butiné par les abeilles. On la trouve comprise entre 7 % et 19 %. Au delà de 19 %, le miel va fermenter et ne sera pas consommable (**Laurent, 2005**).

#### 3.5.2.2. Sucre :

Le taux de sucres contenus dans le miel est de 75 % à 80 %, il est pratiquement complémentaire au taux d'humidité, l'ensemble en font 100 % (**Marieke et al., 2005**). Les sucres viennent du nectar des fleurs, il existe une quinzaine de sucres mais ils ne sont pas tous présents en même temps, on trouve le glucose et le fructose qui sont des sucres simples ou monosaccharides principalement et en moindre proportion le maltose et le saccharose qui sont des sucres composés ou polysaccharides, les sucres simples sont directement assimilables par l'organisme (**Darrigol, 1979**).

**Tableau 04 : Comparaison entre le miel et le sucre (Domerego et al., 2007 ; Cousin, 2010).**

	Miel	Sucre
Composition	Fructose et glucose	Saccharose
Pouvoir sucrant	1.3	1
Apport calorique pour 100 g	300 calories	400 calories

#### 3.5.2.3. Enzymes :

Les enzymes sont utilisées par l'abeille pour la fabrication du miel mais elles peuvent aussi être d'origine végétale et proviennent des nectars. On retrouve :

- L'invertase qui est responsable de la transformation du saccharose du nectar en fructose et en glucose ;
- L'amylase qui transforme l'amidon en glucose ;

## Synthèse bibliographique

---

- Le glucose oxydase qui libère du peroxyde d'hydrogène et de l'acide gluconique à partir du glucose ;

- La catalase ;

- La phosphatase (**Jeferey et Echazaretta, 1996**).

Ces enzymes sont thermolabiles et servent d'indicateurs de qualité afin de déterminer si un miel a été stocké depuis longtemps et/ou à la chaleur (**Jeferey et Echazaretta, 1996**).

Le dosage d'un autre composé sert aussi d'indicateur de qualité : il s'agit de l'hydroxyméthylfurfural (HMF) qui est un produit issu de la dégradation du fructose en milieu acide (**Jeferey et Echazaretta, 1996**).

### 3.5.2.4. Protéines :

Le miel est pauvre en protéines, il contient cependant quelques acides aminés tels que la proline, l'alanine, la phénylalanine, la tyrosine, la leucine, l'isoleucine et d'autres substances mineures (**Bonté et Desmoulière, 2013**).

### 3.5.2.5. Lipides :

Les rares lipides présents dans le miel sont dus aux restes de cire malgré la filtration et se trouvent sous forme de triglycérides et d'acides gras (**Jefery et Echazaretta, 1996 ; Bonté et Desmoulière, 2013**).

### 3.5.2.6. Vitamines :

Il s'agit des composés organiques qui jouent un rôle de coenzyme ou catalyseur cellulaire et sont indispensables à la vie. Il en existe deux sortes : les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et les vitamines hydrosolubles (toutes les autres vitamines). La plupart des vitamines contenues dans le miel sont en réalité apportées par la présence de pollen malgré la filtration, ce qui signifie que le miel en contient peu. Cependant, les vitamines présentes seront surtout des vitamines du groupe B, de la vitamine C et de la vitamine K (**Bonté et Desmoulière, 2013**).

### 3.5.2.7. Oligo-éléments et minéraux :

Les miels de fleurs en contiennent de 0.1 à 0.35 g pour 100 g. Ce sont des substances minérales indispensables à l'équilibre vital de l'organisme. Lorsqu'ils constituent une teneur

## Synthèse bibliographique

---

inférieure à 1 mg par kg de poids corporel, on parle d'oligo-élément. Certains seront systématiquement retrouvés dans tous les miels, alors que d'autres seront spécifiques. Parmi les minéraux, on retrouve du calcium, du sodium, du potassium, du magnésium, du phosphore et du chlore. Les oligo-éléments les plus nombreux sont le fer, le zinc, le cuivre, le sélénium, l'iode, le manganèse, le vanadium, le cobalt, le silicium, le nickel, le fluor, le chrome, le molybdène et le brome (**Lachman et al., 2007**).

### 3.5.2.8. Micro-organismes :

Le miel peut être contaminé par des micro-organismes qui seront la plupart du temps inoffensifs comme des *Aspergillus*, des algues, des bactéries ou des spores de champignons. Plus rarement, des spores de *Clostridium botulinum* pourront s'y retrouver et on rapporte quelques cas chez des enfants qui, après ingestion ou après application sur une plaie, auraient développé un botulisme. Pour rappel, ces spores peuvent se développer et produire une neurotoxine. Pour y remédier, les laboratoires pharmaceutiques commercialisant du miel à usage médical ont décidé de stériliser par rayonnement leurs miels par le Cobalt 60 ( $^{60}\text{Co}$ ) à 10 kGy. L'élimination de tous les micro-organismes est ainsi effectuée sans pour autant en affecter les propriétés thérapeutiques du miel (**Cherbuliez et Domerego, 2003**).

### 3.5.2.9. Acides organiques ou combinés sous forme de lactones :

On en retrouve environ 0.3 % et ils proviennent soit de la fermentation du miel, soit du nectar, soit des multiples transformations faites lors de la trophallaxie. Certains sont volatils et le principal représentant est l'acide gluconique qui est formé à partir du glucose grâce à une enzyme, la glucose-oxydase, qui est sécrétée par l'abeille. Cette réaction s'accompagne d'un dégagement de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . On retrouve aussi de l'acide acétique, de l'acide benzoïque, de l'acide citrique et de l'acide succinique. Tous les acides présents confèrent au miel un pH acide et il est admis que l'acidité totale correspond à la somme des acides libres et des lactones (**Jagnaux, 2005**).

### 3.5.2.10. Composés aromatiques :

L'arôme est le parfum du miel, dépendant de la composition du nectar et de l'origine florale, et sera un critère de qualité important comme tout produit alimentaire. Ces composés seront présents en quantité variable et comprendront un mélange d'alcools, de cétones, d'aldéhydes, de quinones et d'acides (**Sablé, 1997**).

### 3.5.2.11. Composés phénoliques :

Il s'agit de métabolites secondaires provenant principalement des sécrétions végétales comme les acides phénoliques, les flavonoïdes, l'hespérétine, la pinocembrine et les caroténoïdes. Les flavonoïdes sont responsables de coloration jaune du miel et ont de nombreuses propriétés à savoir anti-inflammatoires, antivirales, cicatrisantes, anti-oxydantes et anti-radicalaires (Massaux, 2012).

### 3.6. Caractéristiques physico-chimiques du miel :

Le miel est un produit très complexe, sa composition est fonction de la plante à partir de laquelle il a été synthétisé. Selon la composition de ses sucres, les caractéristiques physico-chimiques seront différentes (Fabre, 2019).

#### 3.6.1. Propriété hygroscopique :

Le miel a tendance à absorber l'humidité de l'air, grâce à ses propriétés hygroscopiques (Isla *et al.*, 2011).

#### 3.6.2. Densité :

Le miel a une densité relativement élevée qui varie entre 1,40 et 1,45 g/cm<sup>3</sup> à 20 °C. Elle est en fonction de la teneur en eau et de la composition chimique du miel (Bogdanov, 2010).

#### 3.6.3. Viscosité :

La viscosité se définit comme la résistance à l'écoulement d'une substance. Dans le cas du miel, elle dépend de sa teneur en eau, de sa composition chimique et de sa température. La plupart des miels se comportent comme des liquides newtoniens (il n'y a pas de résistance à l'écoulement) ; toutefois, il existe des exceptions notamment pour certains miels qui ont une composition particulière. Par exemple, le miel de callune est thixotrope : au repos, il est sous une forme gélatineuse suffisamment rigide pour qu'on ne puisse pas le faire couler mais, si on le remue, il devient aussi fluide que n'importe quel miel ; il reprend sa rigidité une fois au repos. Les apiculteurs, pour extraire le miel de callune, emploient une « picoteuse » qui, de manière mécanique, liquéfie sa texture visqueuse. Au contraire, le miel d'eucalyptus est dilatant : au repos, il coule sans difficulté alors que, si on l'agite, sa viscosité augmente et il devient de plus en plus dur, jusqu'à bloquer l'extracteur en fonctionnement. Cette propriété est due à la présence d'une substance proche d'un sucre, une dextrine de formule C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> (Garcia *et al.*, 1986).

### 3.6.4. Potentiel d'hydrogène (pH) :

Le pH du miel, variant entre 3 et 6, permet de maintenir des conditions optimales pour l'activité fibroblastique. En effet, la migration et la prolifération des fibroblastes, ainsi que la synthèse de collagène sont optimales dans un environnement légèrement acide (**Lusby et al., 2002**).

### 3.6.5. Osmolarité :

Le miel est une solution saturée ou sursaturée de sucres, les principaux étant le glucose et le fructose (**Olaitan et al., 2007**). Il possède donc une osmolarité élevée, liée à sa forte concentration en sucres, qui lui confère une partie de ses propriétés thérapeutiques. L'effet osmotique permet de drainer le plasma et la lymphe (qui peuvent contenir des éléments favorisant la reconstitution cutanée) à partir des tissus sous-jacents. De plus, l'osmolarité du miel favorise l'exsudation et donc la diminution de l'œdème au sein de la plaie (**Descottes, 2009 ; Rossant, 2011**).

### 3.6.6. Conductibilité électrique :

Elle dépend de l'origine florale et de la teneur en substances minérales. Les miels foncés comme les miels de miellat ont une meilleure conductibilité électrique, et sa mesure permettra de les différencier des miels de nectar (**Efem, 1988**).

## 3.7. Propriétés thérapeutiques du miel :

Le miel posséderait des « vertus » considérées comme « magiques » dans de nombreuses civilisations. Autrefois, on utilisait le miel, certes dans l'alimentation, mais aussi dans de nombreux rites. Pour beaucoup, le miel pouvait prolonger la vie. De tout temps, le miel a été considéré comme un agent de prévention de nombreuses maladies. Il est utilisé depuis l'Antiquité en médecine traditionnelle, on le retrouve également en médecine moderne dans le domaine chirurgical où il rend de très nombreux services, notamment au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Limoges, mais aussi en Europe, dans les pays de l'Est, en Afrique et même en Amérique. Le miel est souvent considéré comme un « alicament », c'est-à-dire un aliment à qui on prête des vertus médicales. En effet, il est crédité de nombreuses propriétés thérapeutiques et pharmacologiques que nous tenterons de découvrir (**Girault, 1997**).

## Synthèse bibliographique

### 3.7.1. Propriétés cicatrisantes :

Le miel favorise le débridement rapide des plaies grâce à son pouvoir osmotique. En potentialisant le drainage de la plaie, le miel attire les fluides contenus en profondeur (Metral, 2014 ; Oryan *et al.*, 2016). Cela provoque alors un afflux de liquides dans le lit de la plaie favorisant ainsi la mise en place d'un environnement humide, favorable à la cicatrisation, et riche en protéases, favorisant ainsi la détersion. Selon Molan, l'action détersive du miel pourrait en grande partie s'expliquer par la conversion du plasminogène en plasmine qu'il génère. En plus, le miel serait capable d'empêcher la production de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène, le PAI (plasminogen activator inhibitor), par les macrophages. Ces deux hypothèses convergent toutes les deux vers l'augmentation du taux de plasmine, qui est capable d'attaquer la fibrine. Ainsi, la forte concentration en plasmine permet la décomposition de la fibrine du lit de la plaie et contribue ainsi à sa détersion. Le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) joue ici aussi un rôle précieux. En effet, au contact des tissus et du sang, il se décompose en eau et en oxygène, entraînant alors une micro-effervescence et un nettoyage mécanique de la plaie, renforçant alors le processus de détersion (Couquet *et al.*, 2013).

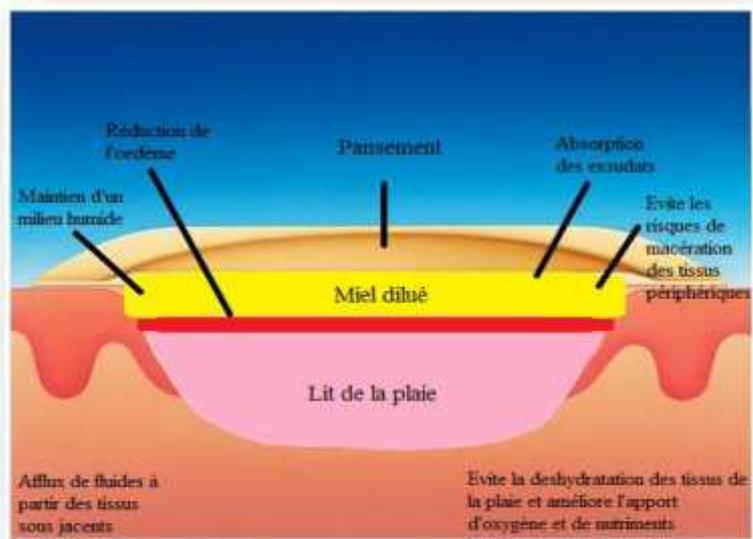


Figure 08 : Effets de l'osmolarité du miel (Tomczak, 2010).

### 3.7.2. Propriétés antibactériennes :

Les mécanismes antimicrobiens du miel se déroulent selon deux mécanismes : un mécanisme dit direct par l'élimination directe des pathogènes par le miel, et un autre dit indirect avec l'activation de la réponse immunitaire du sujet par le miel. D'autre part, dans le mécanisme

## Synthèse bibliographique

---

dit direct on différencie les composés à activité peroxyde des composés à activité non peroxyde (Mandal, 2011).

### 3.7.2.1. Composés à activité peroxyde :

#### 3.7.2.1.1. Peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) :

Lors du butinage, les abeilles ajoutent au nectar une enzyme qui est le glucose oxydase produite par leurs glandes hypopharyngiennes, cette enzyme permet de convertir le glucose en acide gluconique et en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en conditions aérobies. Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sera ensuite relâché progressivement par le miel par interaction avec les exsudats de la brûlure durant environ 24 heures. Attention à la présence de catalase contenue dans le pollen qui peut détruire cette activité peroxyde, à la chaleur et la lumière puisque le glucose oxydase est thermolabile et photosensible (Henriques *et al.*, 2006).

#### Glucose oxydase



#### Catalase



La formation excessive de radicaux libres par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'est pas favorable à la cicatrisation des plaies car elle induit une inflammation et des dommages tissulaires. Cependant, dans le miel, le taux du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est très bas et la présence d'antioxydants également contenus dans le miel protège les cellules et tissus sains des radicaux libres. La production du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> permet la détersion par un effet mécanique, active l'angiogenèse, favorise la prolifération des fibroblastes et diminue la prolifération bactérienne (Henriques *et al.*, 2006).

#### 3.7.2.1.2. Acide benzoïque :

Il peut être présent dans le miel et peut réagir avec le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et aboutir à la formation d'acides peroxydes qui seront beaucoup plus stables et forts en tant qu'agents antimicrobiens que le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ils seront stables même en présence de catalase (Gmelin, 1998).

### 3.7.2.1.3. Acide ascorbique ou vitamine C :

La présence de la vitamine C dans le miel améliore l'activité du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (**Oryan et al., 2016**).

### 3.7.2.2. Eléments à activité non peroxyde :

#### 3.7.2.2.1. Osmolarité :

La haute osmolarité du miel est due aux différents sucres le composant : quand le miel est appliqué sur la peau, les molécules d'eau sont attirées pour rétablir un équilibre, ce qui déshydrate les bactéries se trouvant à cet endroit et conduit à leur mort. De façon plus détaillée, le miel va capter l'eau libre et par conséquent, il provoque une forte déshydratation des micro-organismes. Cette perte hydrique rend la survie des germes difficiles (**Descottes, 2009**).

#### 3.7.2.2.2. Acidité :

Comme dit précédemment, le miel a un pH acide grâce à la formation d'acide gluconique qui n'est pas favorable à la croissance bactérienne (les bactéries ont besoin d'un pH alcalin ou neutre pour leur développement) et inactive ainsi de nombreux micro-organismes ou bien ralentit la prolifération de divers pathogènes (**Kwakman et Zaat, 2012**).

#### 3.7.2.2.3. Méthylglyoxal (MGO) :

Le MGO est un agent actif antibactérien très important qui se trouve dans le miel et plus particulièrement dans le miel de manuka dans lequel il est présent en grande quantité ; c'est un dérivé de la conversion non enzymatique du dihydroxyacétone. Cette réaction se produit tout d'abord dans le nectar, puis lors du stockage du miel à 37 °C (**Adamas et al., 2008**).

#### 3.7.2.2.4. Bactéries lactiques :

Les abeilles possèdent, elles aussi, des bactéries dans leur système digestif leur permettant de mieux se défendre contre des micro-organismes pathogènes et d'assurer leur confort digestif. Il existe en tout 13 souches de bactéries lactiques appartenant au genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* qui inhibent la croissance de nombreux germes et qui sont douées de propriétés antibactériennes puissantes. Malheureusement ces bactéries lactiques ne survivent que quelques semaines dans les miels, et ceux qui sont destinés à un usage médical ne pourront pas bénéficier de leurs bienfaits (**Olofsson et al., 2017**).

### 3.7.2.2.5. Défensine-1 :

Les défensines sont une famille de peptides antibactériens riches en cystéine et dont la structure diffère par quelques acides aminés AA. Il existe la défensine-2 qui agirait dans les abeilles, et la défensine-1 qui comprend trois isoformes ; une des isoformes provient de l'hémolymphe des abeilles, et les deux autres, appelées « royalysines », sont présentes dans la gelée royale. Elles sont sécrétées par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des abeilles qui les ajoutent directement dans le miel. Elles sont retrouvées à une concentration avoisinant les 2 à 3 ng par gramme de miel. La défensine-1 possède une activité potentielle contre les myceliums, les levures, les protozoaires, les acariens, les virus, les bactéries à Gram (+) et quelques bactéries à Gram (-). Par contre, elle est peu efficace contre les bactéries résistantes à la pénicilline. Cette protéine participe activement aux défenses immunitaires des abeilles et plus précisément dans l'immunité innée de celles-ci afin de protéger le couvain et la colonie de divers micro-organismes qui pourraient nuire à la ruche (**Kwakman *et al.*, 2010**).

### 3.7.2.2.6. Présence d'essences essentielles dans le miel :

Par exemple, dans le miel de thym, on retrouve le thymol (phénol) et le linalol (alcool). Le thymol a une très forte activité bactériostatique et induit la bactériostase à faible concentration, avec une CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) de 0.500 mg/ml (**Rigal et Desmoulière, 2012**).

### 3.7.2.2.7. Autres substances :

Les composés phénoliques provenant du nectar de la plante ont été proposés comme de facteurs importants de l'activité antibactérienne non peroxyde du miel. Plusieurs composés phénoliques antibactériens ont été identifiés dans les miels, mais leur contribution à l'activité globale du miel reste incertaine (**Kwakman *et al.*, 2012**).

### 3.7.3. Propriétés anti-inflammatoires :

L'effet anti-inflammatoire du miel pourrait notamment s'expliquer par sa capacité à réduire les concentrations plasmatiques des prostaglandines, médiatrices de l'inflammation. Il a également été démontré que le miel, et plus précisément certains composés phénoliques qu'il renferme luttent contre l'inflammation en inhibant le facteur de transcription nucléaire NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor-Kappa B) (**Hussein *et al.*, 2013**). D'autre part les chercheurs ont remarqué que

le miel réduisait l'activité des cyclooxygénases, de la concentration des prostaglandines E2, du thromboxane B2 et des médiateurs de l'inflammation (Nooh et Nour-Eldien, 2016).

### 3.7.4. Propriétés antioxydantes :

L'activité antioxydante du miel est due à la présence de nombreux composants, parmi lesquels on retrouve les flavonoïdes, les acides phénoliques, la vitamine C, la vitamine E, ... etc. Il a été mis en évidence qu'une forte corrélation existait entre l'activité antioxydante et la teneur en acides phénoliques. Le miel, de par son importante teneur en antioxydants, serait capable de protéger les tissus de la plaie des radicaux libres oxygénés produits par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. De surcroît, on retrouve également une source de production de radicaux libres au sein des macrophages. En effet, c'est grâce à cette production des radicaux libres que les macrophages sont capables de tuer et de digérer leur paroi (Oryan *et al.*, 2016).

### 3.7.5. Propriétés antifongiques :

#### 3.7.5.1. Mycoses cutanées :

Dans ce cas il y a des chercheurs dans le monde médical qui ont observé des patients atteints de mycoses dermiques, dues notamment à *Pityriasis* inguinal, et qui ont été traités trois fois par jour avec une mixture composée à parts égales de miel, d'huile d'olive et de cire d'abeille. Ils ont obtenu des réponses cliniques dans 86 % des cas pour les patients atteints par *Pityriasis versicolor*, et dans 79 % des cas chez ceux touchés par *Epidermophyton* inguinal. Une guérison complète a été observée dans 79 % des cas pour *Pityriasis versicolor* et dans 71 % des cas pour *Epidermophyton inguinale* (Aiwailin, 2003).

#### 3.7.5.2. Mycoses vaginales :

Une autre publication scientifique rapporte que le miel a une efficacité comparable aux antifongiques classiques sur des candidoses vaginales provoquées par *Candida albicans*. Il faut souligner que pour traiter des mycoses, les concentrations en miel sont plus élevées que pour obtenir un effet antibactérien (Obaseiki et Afonya, 1984).

### 3.7.6. Propriétés antivirales :

Les HSV (Herpes Simplex Virus) provoquent des lésions très douloureuses soit au niveau labial, soit au niveau génital. Ces virus se réveillent plus ou moins fréquemment consécutivement à un traumatisme, à une exposition au soleil, à un stress ou encore pendant les

## Synthèse bibliographique

---

menstruations. La principale molécule à usage topique utilisé pour traiter ces poussées herpétiques est l'aciclovir. Pour la confirmation de cette information, un chercheur a réalisé un essai clinique avec des patients souffrant de poussées récurrentes d'herpès labiaux et génitaux. Le miel (origine multiflorale) diminue de 35 % la durée de l'attaque pour l'herpès labial. Avec le miel, les douleurs de l'herpès labial sont calmées plus vite, les croûtes se forment plus rapidement et la guérison est constatée plus tôt qu'avec l'aciclovir. Il en est de même pour les herpès génitaux. De plus, dans deux cas pour l'herpès touchant la lèvre et dans un cas pour l'herpès touchant la sphère génitale, le miel a endigué les poussées. L'aciclovir n'a endigué aucune poussée au cours de cet essai. L'effet antiviral du miel n'est à ce jour pas expliqué. Cependant, certains composants présents dans le miel sont connus pour leurs effets antiviraux sur l'HSV comme les flavonoïdes (**Amoros *et al.*, 1992**) et le cuivre (**Sagripanli *et al.*, 1997**). Le monoxyde d'azote (NO) jouerait aussi un rôle antiviral (**Torre, 2002**).

### **3.7.7. Propriétés antinéoplasiques :**

Le miel est riche en antioxydants et de ce fait joue un rôle intéressant dans la prévention du vieillissement cellulaire et des cancers. Ce produit sucré apporte des polysaccharides, des minéraux, des fibres et des vitamines. Là où le saccharose n'apporte que des calories vides, remplacer le sucre par le miel au quotidien est une façon simple d'améliorer son alimentation (**Swellam *et al.*, 2003**).

## Synthèse bibliographique

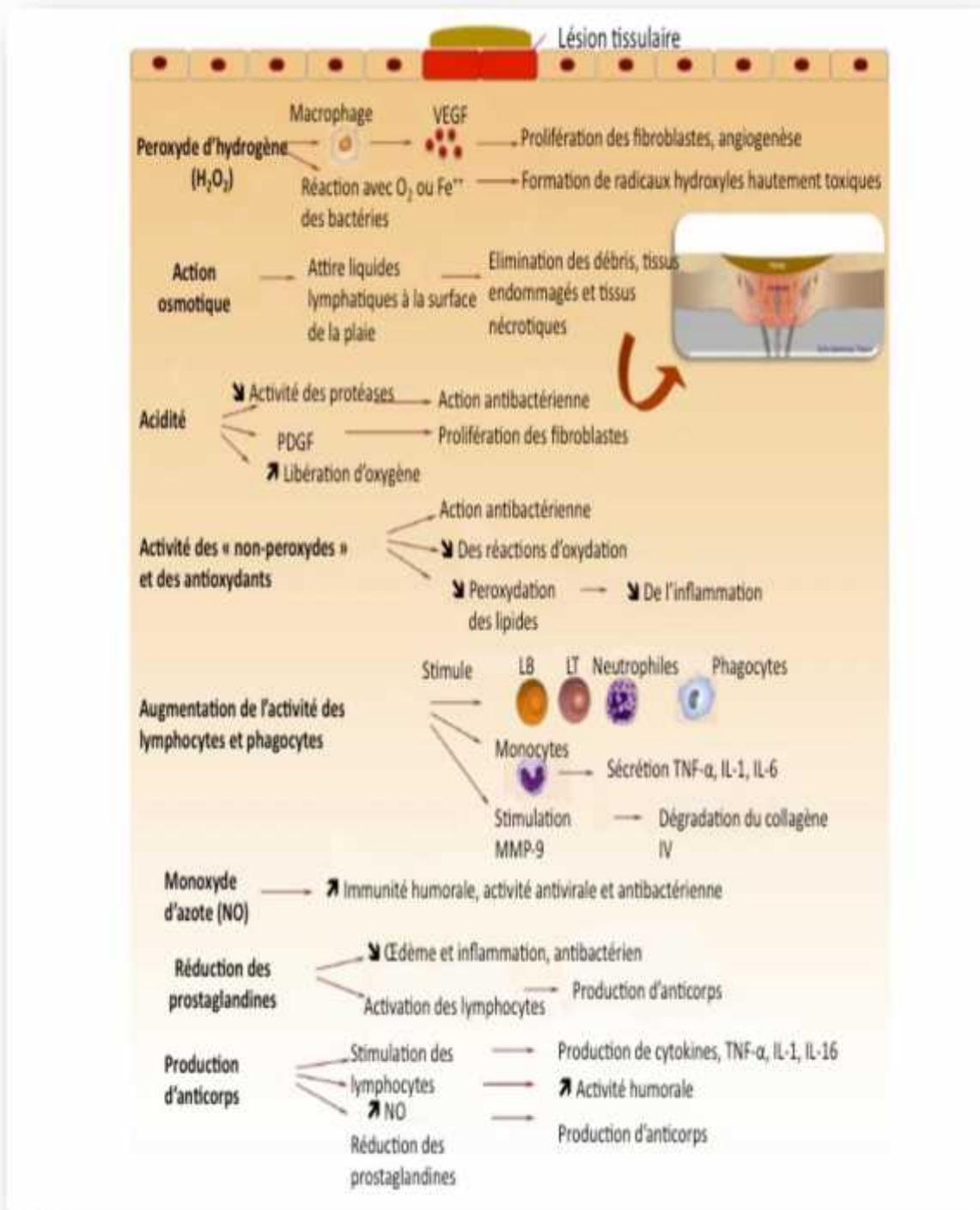


Figure 09 : Résumé des différentes cibles d'action du miel (Oryan et al., 2016).

### 3.7.8. Propriétés antidiabétiques :

Le miel, qui contient en moyenne 38 % de fructose, 31 % de glucose et divers autres polysaccharides parmi lesquels, du saccharose, ne peut être considéré de prime abord comme un aliment recommandable pour le diabétique. Toutefois, il n'est pas contre-indiqué, et peut être

## Synthèse bibliographique

---

intégré dans la ration alimentaire d'un diabétique, mais uniquement dans le cadre strict de la ration de glucides qui lui est permise. Chez un sujet sain, les apports glucidiques doivent représenter environ 60 % par jour ; chez un sujet diabétique, ils doivent représenter 50 %. Le fructose est parmi les sucres simples, et qui induit la réponse glycémique la plus atténuée. Ainsi, l'index glycémique du miel est de 34,6 contre 100 % pour l'index glycémique du glucose. Cela veut dire qu'une même dose de sucre apportée par du miel entraînera une élévation globale de la glycémie trois fois plus faible. De plus, le miel possède un index insulino-génique de 57 % ; cela veut dire qu'une même dose de sucre apportée par du miel, va entraîner une diminution de 50 % de la synthèse et de la sécrétion d'insuline par rapport à celles provoquées par le glucose. Ceci est important puisque l'on fait jouer à l'insuline, notamment dans les diabètes non insulino-dépendants (c'est-à-dire de type II), un rôle de promoteur de l'artériosclérose (épaississement et durcissement des parois artérielles qui sont progressivement recouvertes par un dépôt de plaques riches en cholestérol induisant l'athérome). L'insuline pourrait donc être, pour ce type de diabète, un facteur de risque. Il serait donc bénéfique pour un individu, notamment chez les personnes entre 40 et 50 ans, de ne pas avoir de pics d'insuline aussi prononcés que ceux que l'on obtient quand on prend du glucose. De plus, dans le cas d'un surdosage accidentel en insuline (traitement du diabète de type I), l'ingestion immédiate de miel peut apporter rapidement du glucose dans le sang et corriger les effets dramatiques de ce surdosage responsable d'hypoglycémie pouvant aller jusqu'au coma (**Lecerf, 2009**).

### **3.8. Intérêt et limites à l'utilisation du miel :**

#### **3.8.1. Intérêts :**

##### **3.8.1.1. Facilité de production, de conservation et d'utilisation :**

L'apiculture est possible dans la majeure partie des régions du globe. L'élevage des abeilles est relativement simple et ne nécessite pas un équipement coûteux. La récolte du miel est aussi facile et ne nécessite pas de transformations compliquées. Le miel est une denrée qui se conserve bien si elle a été extraite dans de bonnes conditions. Enfin, rien de plus simple que son utilisation thérapeutique qui ne nécessite aucune formation ni infrastructure particulières. Toutes ces qualités font du miel un produit utilisable partout, par tous et pour tous (**Ysabeau, 2004**).

##### **3.8.1.2. Coût :**

Le miel présente l'avantage d'être un produit peu onéreux. A l'heure où les économies en matière de santé sont le maître mot en France, cet aspect joue indéniablement en faveur d'une

utilisation élargie du miel. D'autant plus que les pansements commercialisés sur le marché français sont très coûteux. Il faut aussi souligner que les patients traités par le miel, guérissent généralement plus rapidement. Leur séjour à l'hôpital est écourté ce qui est économiquement positif. Pour les pays en voie de développement le faible coût des traitements mellifères est un atout majeur (**Perrin et Cahé, 2009**).

### **3.8.1.3. Entité naturellement active :**

Le miel est un produit complexe naturellement élaboré : l'homme n'est là que pour récolter le fruit de la rencontre entre les abeilles et les végétaux. Dans sa composition on trouve des principes actifs que l'on pourrait isoler des plantes, mais il est impossible de recréer en laboratoire l'alchimie mellifère. De plus, le miel agit comme un catalyseur pour les substances qu'il renferme, il facilite l'assimilation des oligo-éléments. Le Professeur Bernard (1997) a mis en évidence le fait que l'assimilation des oligo-éléments est meilleure quand ceux-ci sont consommés *via* le miel (**Bengsch, 1997**).

Il en est de même avec les huiles essentielles, leurs actions sont potentialisées quand elles sont administrées sous forme d'aromiél. Le miel est donc une entité active qui ne peut être imitée mais qu'il faut cependant s'efforcer de comprendre (**Domerego, 2001**).

### **3.8.1.4. Innocuité :**

Le miel présente très peu d'effets indésirables. Il peut être employé chez tous les patients quelque soit leur âge. Il y a des précautions à prendre pour les sujets diabétiques chez lesquels la surveillance glycémique devra être renforcée. Cette mesure de précaution est aussi valable en cas d'usage externe sur des plaies étendues (**Brend, 1998**).

## **3.8.2. Limites :**

### **3.8.2.1. Réticences du corps médical :**

Avec l'avènement des molécules de synthèse, la chimie moderne a supplanté les médecines "naturelles", et aujourd'hui pour une grande partie du corps médical, le miel fait figure de "remède de grand-mère". Malgré des publications scientifiques sérieuses, il faudra encore du temps pour faire accepter l'idée que le miel est une thérapeutique efficace. Le retour à des thérapeutiques "naturelles" est une tendance en forte croissance qui pourrait être favorable aux thérapeutiques mellifères (**Martinez Lopez, 2000**).

### 3.8.2.2. Réticences des patients :

L'opposition aux traitements mellifères peut aussi venir du côté des patients. Car tout comme pour le personnel soignant, le miel peut apparaître comme un traitement léger et peu crédible. Le développement des traitements à base de miel passera aussi par une bonne information des patients (**Sébale, 2010**).

## Chapitre IV : Etude expérimentale

### 4.1. Objectif du travail :

L'objectif de notre travail est d'isoler des souches de *S. aureus* responsables d'infections urinaires chez l'homme et d'étudier l'effet antibactérien des antibiotiques et du miel vis-à-vis de ces souches.

### 4.2. Lieu et période de l'étude :

Notre étude a été menée dans le laboratoire d'analyses médicales « Zibouche », situé dans la rue Elamir Abdelkader, en face de l'hôpital, dans la Wilaya d'Aïn Defla, durant la période s'écoulant de février à mars 2020, à cause de la déclaration de la pandémie du COVID-19 en Algérie et l'application du confinement sanitaire.

### 4.3. Matériel :

- Bec bunsen ;
- Ance de platine ;
- Pipettes Pasteur ;
- Ecouvillons ;
- Eau physiologie stérile ;
- Tubes stériles ;
- Disques d'antibiotiques ;
- Incubateur.

### Milieus utilisés :

- Milieu Mueller Hinton (MH) ;
- Milieu sélectif Chapman ;

## Etude expérimentale

---

- Milieu BHIB (Brain Heart Infusion Broth).

### Réactifs :

- Eau oxygénée (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ;

- Alcool ;

- Violet de gentiane ;

- Fuchsine ;

- Solution de Lugol.

### Matériel biologique :

- Echantillon biologique : urine ;

- Plasma sanguin humain ;

- Miel ;

- Souche de *Staphylococcus aureus* de référence : ATCC 25923.

## 4.4. Méthodes :

### 4.4.1. Prélèvement :

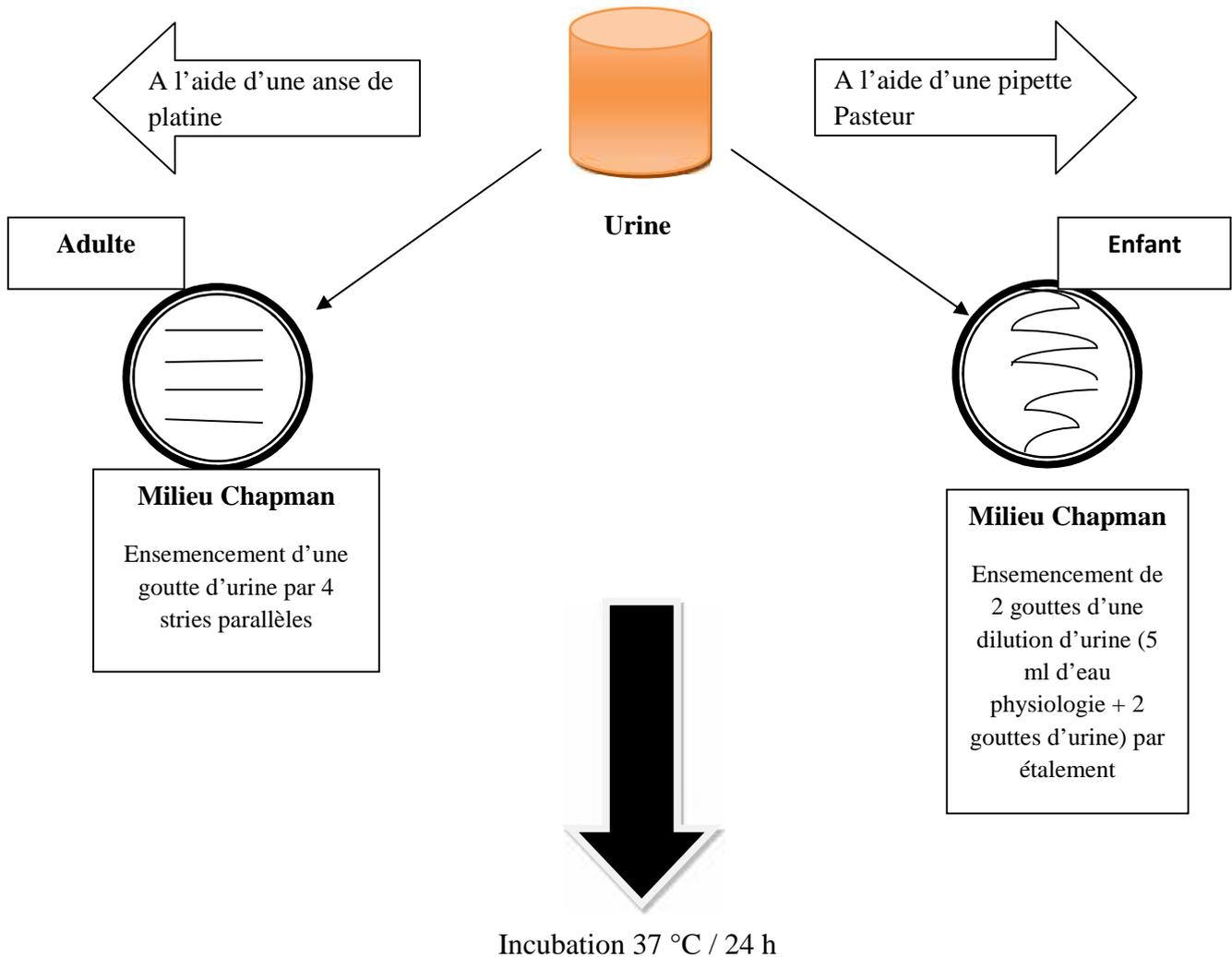
Les prélèvements d'urine sont reçus au niveau du laboratoire d'analyses médicales « Zibouche », ils provenaient des personnes malades présentant des symptômes évocateurs de maladies.

### 4.4.2. Isolement des staphylocoques :

**Pour l'enfant :** dans un tube stérile, on met 5 ml d'eau physiologie stérile, on y ajouter 2 gouttes d'urine et on mélange bien. Ensuite, on étale, à l'aide d'une pipette Pasteur, une goutte de ce mélange dans une boîte de Petri contenant le milieu Chapman.

**Pour l'adulte :** on ensemence directement 2 gouttes d'urine, à l'aide d'une anse de platine, dans une boîte de Petri contenant le milieu Chapman en réalisant 4 stries parallèles et de même longueur.

## Etude expérimentale



### 4.4.3. Purification :

La purification consiste à repiquer une colonie suspecte dans une gélose nutritive (GN).

### 4.4.4. Identification bactérienne :

Les tests mis en œuvre pour identifier les staphylocoques sont : coloration de Gram, test de catalase et test de coagulase.

#### 4.4.4.1. Coloration de Gram (examen microscopique) :

##### Principe :

La coloration de Gram est la coloration de base la plus utilisée en bactériologie. C'est une "coloration double", qui permet de différencier les bactéries d'après leur forme et leur affinité

## Etude expérimentale

---

pour les colorants. Le processus permet de séparer la plupart des bactéries en 2 groupes par rapport à la proportion du peptidoglycane contenu dans les membranes :

- Les bactéries à Gram positif qui sont riches en peptidoglycane et pauvres en lipides ;
- Les bactéries à Gram négatif qui sont pauvres en peptidoglycane et plus riches en lipides.

### Protocole :

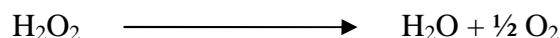
On réalise un frottis bactérien sur une lame en étalant une ou deux colonies avec une goutte d'eau physiologique en couche mince. On exerce des rotations de la lame jusqu'à séchage. On procède à la fixation du frottis en faisant passer directement 3 fois la lame sur une flamme du bec Bunsen.

La coloration s'effectue selon la démarche suivante : tout d'abord, la lame est plongée pendant 1 minute dans du cristal violet (colorant basique), ensuite, on étale le Lugol (solution iodo-iodurée) et on laisse agir 30 secondes. On procède à une décoloration à l'alcool en versant goutte à goutte l'alcool sur la lame inclinée obliquement jusqu'à la décoloration (5 à 10 secondes). Enfin, la contre-coloration s'effectue avec de la fuchsine pendant 1 minute.

### 4.4.4.2. Test de catalase :

#### Principe :

La catalase est une enzyme qui catalyse la dégradation du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), produit toxique du métabolisme aérobie de nombreuses bactéries, en  $H_2O$  et  $\frac{1}{2} O_2$ .



La recherche de la catalase est un test fondamental pour l'identification des bactéries à Gram positif.

#### Protocole :

Sur une lame dégraissée, on dépose une goutte d'eau oxygénée, et, à l'aide d'une pipette Pasteur boulée, on dépose une colonie de la souche à tester.

## Etude expérimentale

---

### Lecture :

Le dégagement gazeux reflète la production d'O<sub>2</sub> provenant de la dégradation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la souche est donc catalase (+).

L'absence de dégagement gazeux reflète l'absence de production d'O<sub>2</sub> provenant de la dégradation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, la souche est donc catalase (-).

### 4.4.4.3. Test de coagulase :

La mise en évidence de la coagulase libre permet la différenciation des espèces du genre *Staphylococcus*. En effet, seule l'espèce *Staphylococcus aureus* peut posséder cette enzyme qui joue un rôle important dans le pouvoir pathogène de la bactérie.

Le test consiste à incuber pendant 4 heures à 37 °C un mélange de plasma humain et de la souche à tester. L'apparition d'un caillot est observée en inclinant le tube à 90°. Le test de la coagulase permet l'identification de 99 % des souches de *S. aureus*.

### 4.4.5. Antibiogramme :

#### Principe :

L'antibiogramme a été réalisé par la technique de diffusion sur milieu gélosé selon les normes préconisées par le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) (CA-SFM, 2013) ainsi que le réseau Algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques (**Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale, 6<sup>ème</sup> édition, 2011**).

#### Technique :

- Repiquer une colonie bactérienne à partir d'une culture pure fraîche de 24 heures sur un milieu BHIB (Laboratoire Conda, Madrid, Spain) ;
- Incuber pendant 18 à 24 heures ;
- Grâce à un spectrophotomètre, mesurer la densité optique de l'inoculum et l'ajuster en ajoutant la culture s'il est très faible ou de l'eau physiologique stérile s'il est très fort, la densité optique doit être entre 0.08 et 0.1 à une longueur d'onde de 625 nm, elle est ainsi équivalente à 108 UFC/ml (0,5 McFarland) ;

## Etude expérimentale

---

- Tremper un écouvillon stérile dans l'inoculum ;
- L'essorer en le pressant fermement et en le tournant contre la paroi interne du tube, afin de décharger au maximum ;
- Ensemencer l'inoculum par écouvillonnage en frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface de la gélose MH sèche (coulée dans une boîte de Petri avec une épaisseur de 4 mm), de haut en bas et en lignes parallèles ;
- Répéter l'opération 2 fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois, sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même ;
- Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose ;
- Mettre les disques d'antibiotiques sur la surface gélosée ;
- Incuber les boîtes à 35-37 °C pendant 18-24 heures (**Benslimani, 2011**).

Il est préférables de ne pas mettre plus de 6 disques d'antibiotiques sur une boîte de 90 mm, les emplacements des disques doivent donc être éloignés les uns des autres d'au moins 30 mm pour empêcher le chevauchement des zones d'inhibition, et doivent être positionnés à au moins 10 mm du bord de la boîte.

### **Lecture :**

- Mesurer avec précision les diamètres des zones d'inhibition à l'aide d'un pied à coulisse ;
- Comparer les résultats obtenus aux valeurs critiques figurant dans les tables de lecture correspondantes ;
- Classer la bactérie dans l'une des catégories S (Sensible), R (Résistante) ou I (sensibilité Intermédiaire) (**CA-SFM, 2013**).

Les disques d'antibiotiques sont choisis selon leurs disponibilités et leurs utilisations en médecine humaine.

Les antibiotiques testés sont illustrés dans le tableau suivant :

## Etude expérimentale

**Tableau 05 : Antibiotiques testés vis-à-vis des souches de staphylocoques isolées.**

Antibiotique	Charge (µg)	Abréviation
Pénicilline (P)	10	(P)
Erythromycine (E)	15	(E)
Gentamycine (GEN)	10	(GEN)
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	1,25/23,75	(STX)
Tétracycline	10	(TE)
Daptomycine	02	(Da)
Fluoroquinolones	30	(F)
Oxaciline	05	(OX)
Vancomycine	30	(VA)
Céfotaxime	30	(CTX)
Amikacine	30	(AK)

### 4.4.6. Test de sensibilité au miel :

#### 4.4.6.1. Détermination de la CMI :

La détermination de l'effet antibactérien du miel commence par la mise en évidence de la concentration minimale inhibitrice (CMI), qui est la plus petite concentration du miel à laquelle on n'observe aucune croissance visible de germes, la CMI définit donc l'arrêt du pouvoir de reproduction bactérienne.

Dans des boîtes de Petri ; on réalise des dilutions du miel dans la gélose MH en suffusion (55 °C environ) allant de 6 % jusqu'à 15 %.

On ensemence ensuite les boîtes par une suspension bactérienne de *S. aureus* ATCC 25923 dont son opacité est de 0.5 selon la norme McFarland.

Les milieux ensemencés sont ensuite mis dans un incubateur à 37 °C pendant 18 à 24 heures.

#### 4.4.6.2. Détermination de la sensibilité des souches isolées :

Pour ce faire, on utilise la méthode de diffusion en puits. Cette méthode repose sur le pouvoir migratoire du miel sur milieu gélosé.

## Etude expérimentale

---

On ensemence la surface d'une gélose MH par la souche à tester (standard McFarland) de la même méthode que pour l'antibiogramme.

Un puits, de 6 mm de diamètre et de 4 mm de hauteur, est réalisé à la surface du milieu MH à l'aide d'un emporte-pièce.

Le miel est déposé à l'intérieur du puits à l'aide d'une seringue graduée.

L'incubation se fait à 37 °C pendant 24 heures.

### 4.5. Résultats :

#### 4.5.1. Prélèvement :

Nous avons pu travailler uniquement sur 13 échantillons d'urine.

#### 4.5.2. Isolement (aspect macroscopique) :

Deux prélèvements ont donné des colonies présumptives de *S. aureus* : colonies jaunes, brillantes, convexes, de 1 à 2 mm de diamètre et à bords réguliers, avec jaunissement du milieu Chapman autour des colonies (mannitol +).

Les autres prélèvements ont donné des petites colonies plus ou moins blanchâtres, parfois crémeuses sans virement de couleur du milieu Chapman (mannitol -).

#### 4.5.3. Coloration de Gram (aspect microscopique) :

En microscopie, ces bactéries étaient isolées, en paires (diplocoques) ou en tétrades, mais le plus souvent ce sont des amas ressemblant à des grappes. Ces amas sont les plus caractéristiques du genre *Staphylococcus*.

Après coloration de Gram, les staphylocoques sont des cocci à Gram positif.

#### 4.5.4. Test de catalase :

Toutes les souches isolées sont à catalase (+) avec dégagement de bulles de gaz.

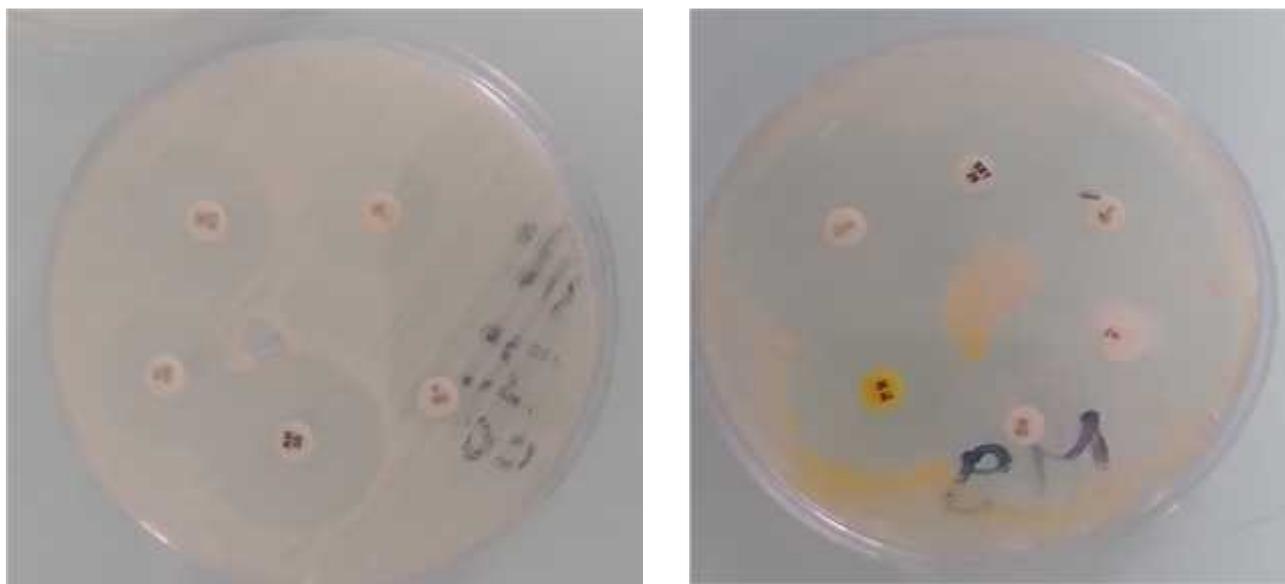
#### 4.5.5. Test de Coagulase :

Les 2 colonies jaunes sont à coagulase (+) dont on a constaté la formation d'un coagulum. Les autres souches n'ont pas pu coaguler le plasma humain, elles sont donc à coagulase (-).

#### 4.5.6. Antibiogramme :

En mettant en contact les staphylocoques isolés avec les 11 antibiotiques testés, on a pu déterminer les différentes résistances de ces souches.

## Etude expérimentale



**Figure 10 : Antibiogramme de la souche 1 (photo personnelle).**

**Tableau 06 : Profils d'antibiorésistance des souches de staphylocoques isolées.**

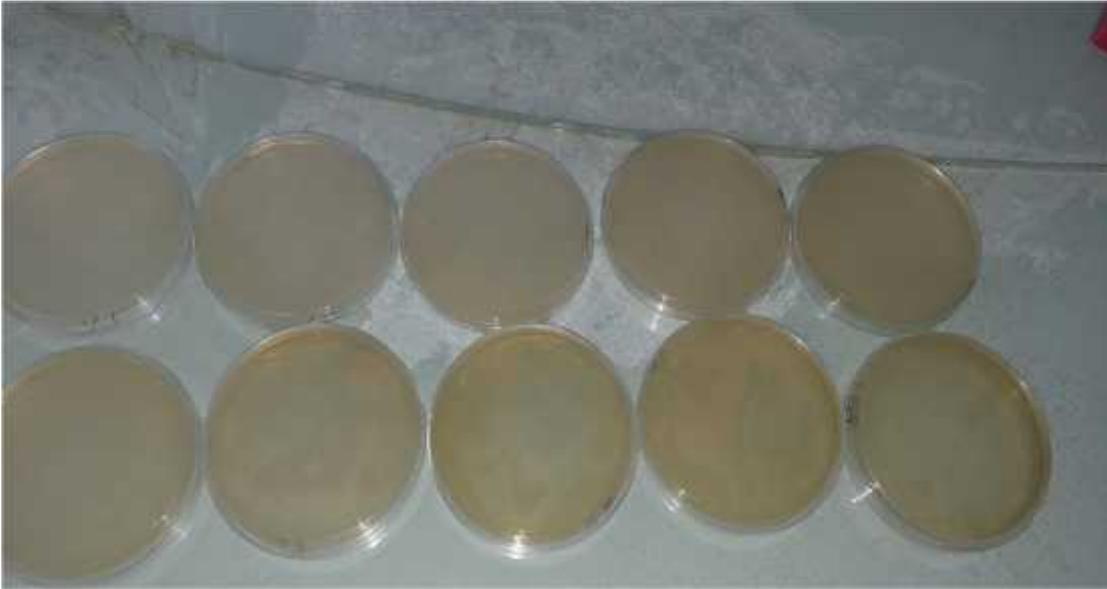
Souches isolées	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Antibiotiques													
Pénicilline (P)	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S
Erythromycine (E)	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S
Gentamycine (GEN)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Triméthoprim/ sulfaméthoxazole (STX)	S	R	S	S	R	S	S	R	S	S	S	S	S
Tétracycline (TE)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Daptomycine (Da)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Fluoroquinolones (F)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Oxaciline (OX)	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Vancomycine (VA)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Céfotaxime (CTX)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Amikacine (AK)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

### 4.5.7. Détermination de la CMI :

On a observé l'absence de croissance bactérienne à partir de la concentration de 11 %.

## Etude expérimentale

---



**Figure 11 : Détermination de la CMI (photo personnelle).**

## Conclusion

---

### Conclusion

Le miel est un aliment naturel, accessible, peu coûteux et contenant de nombreux composants dont certains sont reconnus comme bénéfiques pour la santé. Ses propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, antitumorales, anti-inflammatoires, de stimulation du système immunitaire et de la croissance cellulaire sont confirmées, ainsi qu'un effet potentiellement bénéfique sur le métabolisme lipidique et glucidique. La découverte des médicaments à base de miel est donc une avancée majeure dans le domaine de la santé humaine.

Notre étude montre que le miel a une action antibactérienne *in vitro* vis-à-vis des staphylocoques responsables de maladies chez l'homme, car il a pu inhiber leur croissance.

Cette activité antibactérienne du miel montre la présence des composés à pouvoir anti-infectieux dans le miel.

Enfin, l'application du miel comme topique représente un traitement simple, peu risqué et facile à se procurer. Selon les études menées *in vitro*, son spectre d'activité est large et comprend presque tous les germes mis en cause dans les infections cutanées. Cette activité antimicrobienne s'explique par plusieurs facteurs : un effet osmotique, un pH acide défavorable pour les bactéries et des agents anti-infectieux d'origine animale, comme la glucose-oxydase, et d'origine végétale dont le rôle pourrait être important.

## Références bibliographiques

---

### Références bibliographiques

Aarab H., Bentbib H. et Ismaili S. (2011). Découverte des effets de la pénicilline, une révolution médicale, *In tperesistpenicilline.doomby.com*, Vol. 6, p1-6.

Aarestrup F. M., Seyfarth A. M., Emborg H. D., Pedersen K., Hendriksen R. S. et Bager F. (2001). Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark, *Antimicrob. Agents Chemother.*, Vol. 45, p2054-2059.

Adams C. J., Boulton C. H. et Deadman B. J. (2008). Isolation by HPLC and characterisation of the bioactive fraction of New Zealand manuka honey (*Leptospermum scoparium*), *Carbohydrate research*, Vol. 343, n° 4, p651-659.

Aiache J. M. (1996). Manuel du préparateur en pharmacie, Masson, Paris, p644.

Aiwaili N. S. (2003). Identification of nitric oxide metabolites in various honeys\_effects of honey on plasma and urinary nitrite/nitrate concentration. *J. Med. Foo3.00d*, Vol. 6, p359-364.

Alomar J. (2007). Etude des propriétés physiologiques de *Lactococcus lactis* et *Lactococcus garvieae* pour la maîtrise de *Staphylococcus aureus* en technologie fromagère. Thèse de doctorat en procédés biotechnologiques et alimentaires, Institut national polytechnique de Lorraine, Nancy, France, p53.

Angandza T., Holden M .T. G., Feil E. J. et Lindsay J. A. (2012). Complete genomes of two clinical *Staphylococcus aureus* strains: evidence for the rapid evolution of virulence and drug resistance, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Vol. 101, USA, p9786-9791.

Anonyme 1, (2004). Les antibiotiques, [www.eu/deacutefinition--histoire.html](http://www.eu/deacutefinition--histoire.html), Consulté le 6 avril 2020.

Anonyme 2, (2010). Les familles des antibiotiques, [www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles.html#VmXr2E7kgXiCHc7t.99](http://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles.html#VmXr2E7kgXiCHc7t.99), Consulté le 20 mars 2020.

## Références bibliographiques

---

- Asao T., Kumeda Y., Kawai T., Shibata T., Oda H., Haruki K., Nakazawa H. et Kozaki S. (2003). An extensive outbreak of SFP due to low-fat milk in Japan: estimation of enterotoxin A in the incriminated milk and powdered skim milk, *J. Epidemiol. Infect.*, Vol. 130, p33-40.
- Avril J. P., Dabernat H., Denis. F et Monteil H. (1992). *Bactériologie clinique*, 2<sup>ème</sup> édition, Ellipses, Paris, p9-30.
- Bahloul R. et Meziani A. (2017). Etude phytochimique comparative entre le miel introduit et le miel d'origine Algérienne, mise en évidence de l'activité antibactérienne et antifongique du miel, Mémoire pour l'obtention du diplôme de master d'ingénieur, Université des Frères Mentouri, Constantine, p1.
- Bendahou A., Abid M., Bouteldoun N., Catelejine D. et Lebbadi M. (2009). Enterotoxigenic coagulase positive *Staphylococcus* in milk and milk products, lben and jben, in northern Morocco, *J. Infect. Developing Countries*, Vol. 3, p169-176.
- Bensch E. (1997). Le miel, exceptionnel aliment d'énergie vitale, spéciale apithérapie, UNAF, France, p17-18.
- Benslimani A. (2011). Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale (médecine humaine et vétérinaire), Réseau Algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, 6<sup>ème</sup> édition (avec la collaboration de l'OMS), p25.
- Berthet J., Duve C. et Amar C. A. (2015). New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance, *Landes Bioscience*, Vol. 4(2), p185-191.
- Biri M. (1999). *Le grand livre des abeilles, l'apiculture moderne*, Vecchi, Paris, p45.
- Bogdanov S. (2010). Nutritional and fonctionnel properties of honey, *Vopr Pitan*, Vol. 79, n° 6, p4-13.
- Blaiotti A., Marsili E. et Bhosle, N. B. (2004). *The biofilm returns: microbial life at the interface, microbes and microbial technology*, Springer, New York, p59-85.
- Bonté F. et Desmoulière A. (2013). Le miel, quel intérêt en cicatrisation, origine et composition, *Actualités Pharmaceutiques*, Vol. 52, p18-21.

## Références bibliographiques

---

Bruce J., MacKenzie F. M., Cookson B., Mollison J., Van Dermeer J. W., Krcmery V. et Gould I. M. (2009). ARPAC, Steering Group, Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study, *J. Antimicrob. Chemother.*, Vol. 64(4), p853-860.

Calcagno F. et Lacroix R. (2011). *Pharma-mémo infectiologie*, Vernazobres Grego, Paris, France, p246.

CA-SFM (Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie), (2013). Communiqué.

Chebel M. (2009). *Dictionnaire encyclopédique du Coran*, Hachette, Paris, p23.

Cherbliez T. et Domerego R. (2003). *L'apithérapie, médecine de l'abeille*, Amyris SPRL, Bruxelles, p255.

Clément H. (2002). *Guide des miels, 40 miels à découvrir*, Rustica, Paris, p64.

Cooper R. A., Molan P. C. et Harding K. G. (1999). Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds, *Journal of the Royal Society of Medicine*, Vol. 92, n° 6, p283.

Couquet Y., Desmoulière A. et Laurerigal M. (2013). Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel, *Actualités Pharmaceutiques*, Vol. 52, n° 531, p22-25.

Courvalin P. (2008). Bacterial antibiotic resistance, combinations of biochemical and genetic mechanisms bull, *Acad. Vét.*, Vol. 161, n° 1, France, p20.

Darrigol J. L. (1979). *L'abeille, In Le miel pour votre santé*, Dangles, Paris, p11-34.

Delcourt L. A. (2010). *Le miel malin*, Leduc S., Paris, p176.

Descottes B. (2009). Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 ans, *Phytothérapie*, Vol. 7, n° 2, p112-116.

Devriese K., Michèle B. et Yvonne B. (2005). *Staphylococcus* : actualités taxonomiques et identification, *Revue Française des Laboratoires*, Vol. 2002, n° 343, p23-30.

## Références bibliographiques

---

- Digiannatal T., Young B., Golubchic T. et Batty E. (2011). Evolutionary dynamics of *Staphylococcus aureus* during progression from carriage to disease, Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 109, USA, p4550-4555.
- Dohin B., Gillet Y., Kohler M., Lina G., Andenesch V., Vanhems P., Floret D., Etienne J. (2007). Pediatric bone and joint infections caused by panton-valentine leukocidine positif *Staphylococcus aureus*, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, Vol. 6, p1042-1048.
- Domerego R. (2001). Ces abeilles qui nous guérissent, J-C Lattès, Paris, p205.
- Dunman P. M., Murphy E., Haney S., Palacios D., Tucker-Kellogg D., Wu S., Brown E. L., Zagursky R. J., Shlaes D. et Projan S. J. (2001). Transcription profiling-based identification of *Staphylococcus aureus* genes regulated by the agr and/or sarA loci, *J. Bacteriol.*, Vol. 183, p7341-7353.
- Efem S. E. (1988). Clinical observations on the wound healing properties of honey, *Br. J. Surg.*, Vol. 75, p679-81.
- Eykin S. J. (1996). Staphylococci, *In Weatherall D. J. et Ledingham J. G.*, Oxford text book of medicine, Oxford medical publications, p533-542.
- Fabre M. (2019). Neonicotinoïdes et produits apicoles, Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie, Université de limoges, France, p35.
- Fanny V., Maher S. et Gilles P. (1991). Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*, Vol. 3, n° 6, p79-90.
- Fasquelle R. (1974). Eléments de bactériologie médicale, 6<sup>ème</sup>, Flammarion, Paris, p27-36.
- Ferry T., Perpoint T., Vandenesch F. et Etienne J. (2005). Virulence determinants in *Staphylococcus aureus* and their involvement in clinical syndromes, *Curr. Infect. Dis. Rep.*, Vol. 7(6), p4-8.
- Garcia S., Barraco M. et Adria M. A. (1986). Interpretation of rheogra functions in holm oak honey, *S. T. P. Pharma.*, Vol. 2, n° 15, p307-312.
- Garrity G. M., Johnson K. L., Bell J. et Searles D. B. (2007). *Bergey's manual of systematic bacteriology*, 2<sup>ème</sup> edition, Castenholz, New York, p50.

## Références bibliographiques

---

Giedraitien A., Vitkauskien A., Naginien R. et Pavilonis A. (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria, *Medicina Kaunas*, Vol. 47 (3), p137-146.

Girault P. R. (1997). Effets du miel sur les métabolismes glucidiques et lipidiques, *Apithérapie : la science de l'abeille pour l'énergie et le bien-être*, n° 57950, p42-51.

Gmelin L. (1823). *Chimie organique appliquée à la physiologie et à la médecine*, Ferra jeune, France, p344.

Gout J. (2008). *250 réponses aux questions d'un ami d'une abeille*, Le gerfaut, France, p5.

Guardabassi L. et Courvalin P. (2006). Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance, *In Aarestrup F., Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*, ASM Press, Washington, DC, Doi : 10.1128/9781555817534.ch1, p1-18.

Henriques A., Jackson S., Cooper R. et Burton N. (2006). Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 58, p773-777.

Hiron A. (2007). *Les transporteurs de peptides de Staphylococcus aureus*, Thèse de doctorat en microbiologie, Institut des sciences et industries du vivant et de l'environnement (Agro. Paris Tech.), Paris, p16.

Holecková S., Grumann D., Schmutte M., Nguyen H. T., Eichler P., Strommenger B., Kopron K., Kolata J., Giedrys-Kalemba S., Steinmetz I., Witte W. et Broker B. M. (2004). Clonal distribution of superantigen genes in clinical *staphylococcus aureus* isolates, *J. Clin. Microbiol.*, Vol. 45, p2669-2680.

Hussein S. Z., Mohd yusoff Y. et Makpol S. (2013). Gelam honey attenuates carrageenan-induced rat paw inflammation via NF-kB pathway, Vol. 5, n° 3, p9.

Isla M. I., Craig A. et Ordoñez R. (2011). Physico-chemical and bioactive properties of honeys from Northwestern Argentina, *LWT - Food Sciences Technology*, Vol. 44, p1922-1930.

Ismail M. (2016). *Le remède par le Coran*, Dar Al kotob al Ilmyah, Costantine, p139.

## Références bibliographiques

---

- Jagnaux R. (2005). Analyses des substances chimiques et d'essais industriels, Baudy, France, p732.
- Jeffrey A. E. et Echazarreta C. M. (1996). Medical uses of honey, *Revista Biomédica.*, Vol. 7(1), p43-49.
- Karthik K. (2007). The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Trends Microbiol.*, Vol. 9, p86-93.
- Karthikeyan K. et Kumarasamy Y. (2010). Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan and the UK, a molecular biological and epidemiological study, *Lancet Infect. Dis.*, Vol. 10(9), p597-602.
- Kenfaoui J. (2017). Isolement de *Staphylococcus aureus* : étude du profil de résistance et détection du gène *mecA*, Mémoire pour l'obtention du diplôme de master d'ingénieur, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Maroco, p1.
- Kwakman P. H. S et Zaat S. A. J. (2012). Antibacterial components of honey, *IUBMB Life*, Vol. 64, n° 1, p48-55.
- Kwakman P. H., Velde A. A., Boer L. et Speijer D. (2010). How honey kills bacteria, *FASEB J.*, Vol. 24, p76-82.
- Lachman J. D., Kilihova D., Miholova J. et Kosata D. (2007). Analysis of minority honey components, possible use for the evaluation of honey quality, *Food Chemistry*, Vol. 101, p973-979.
- Laurent O. (2005). Les bienfaits de miel, Editions De Vecchi SA, Paris, France, p101.
- Lecerf J. M., (2009). Effets métaboliques du fructose et du miel, *Phytothérapie*, Vol. 7, n° 2, p83-86.
- Lee J. H, Kim Y. G., Cho M. H. et Lee J. (2014). ZnO nanoparticles inhibit *Pseudomonas aeruginosa* biofilm, formation and virulence factor production, *Microbiol. Res.*, Vol. 166 (2011), p712-749.
- Le Loir Y. L. et Gautier M. (2010). *Staphylococcus aureus*, monographies de microbiologie, Lavoisier, Paris, p283.

## Références bibliographiques

---

Lusby P. E., Coombes A. et Wilkinson J. M. (2002). Honey: a potent agent for wound healing, *The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, Vol. 29, n° 6, p295-300.

Mandal D. et Mandal S. (2011). Honey: its medicinal property and antibacterial activity, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Vol. 11, n° 2, p154-160.

Mammedi H. (2008). Mode d'action des antibiotiques, mécanismes de résistance, Session interactive autour de l'antibiogramme, Mainardi J. L., Unité mobile de microbiologie clinique, Service de microbiologie, Vol. 5, n° 3, p20.

Marieke M., Jan Boot W., Piet S. et Velthuis H. (2005). *Produit de l'apiculture*, 6<sup>ème</sup> édition, Agromisa foundation, Paris, p72.

Martinez Lopez P. (2000). *Remèdes de la ruche*, Alpen S. A. M., Paris, p426.

Massaux C. (2012). Polyphénols, des alliés pour la santé, Abeilles et Cie., Vol. 149, p1-4.

Metral O. (2014). *Le miel dans votre pharmacie*, Baroch, France, p168.

Michel F. (2005). *Bactériologie alimentaire*, 2<sup>ème</sup> édition, Economica, Paris, p45-47.

Mokeddem T. (1998). Contribution à l'analyse physico-chimique et pollinique du miel d'oranger, région de Miti//dja, Thèse d'ingénieur en agronomie, Université des sciences et de la technologie de Blida, p30.

Morea M., Baruzzi F. et Cocconcelli P. S. (1999). Molecular and physiological characterization of dominant bacterial population in traditional Mazzerella cheese processing, *J. Appl. Microbiol.*, Vol. 87, p574-582.

Nooh H. et Nour-Eldien N. (2016). The dual anti-inflammatory and antioxidant activities of natural honey promote cell proliferation and neural regeneration in a rat model of colitis, *Acta. Histochemica.*, Vol. 118, p588-595.

Obaseiki-Ebor E. E. et Afonya T. C. A. (1984). *In vitro* evaluation of the anticandidiasis activity of honey distillate (IHY-1) compared to that of some antimycotic agents, *J. Pharm. Pharmacol.*, Vol. 36, p4-283.

Olaitan P. B., Adeleke O. E. et Ola L. O. (2007). Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes, *Afr. Health Sci.*, Vol. 7, n° 3, p159-165.

## Références bibliographiques

---

Olofsson T. C., Butler E. et Markowicz P. (2017). Lactic acid bacterial symbionts in honey bees: an unknown key to honey's antimicrobial and therapeutic activities, *International Wound Journal*, Vol. 5, p20.

Oryan A., Alemzadeh E. et Moshiri A. (2016). Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: a narrative review and meta-analysis, *Journal of Tissue Viability*, Vol. 25, p98-118.

Patton T., Barrett J. et Brennan J. (2006). Use of a spectrophotometric bioassay for determination of microbial sensitivity to manuka honey, *Journal of microbiological methods*, Vol. 64, n° 1, p84-95.

Perrin N. et Cahé P. (2009). *Conduire ses ruches*, Educagri, France, p118.

Ploy M. C., Lambert T., Gassama A. et Denis F. (2000). Place des intégrons dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques, *Annales de biologie clinique*, Vol. 58(4), p439-444.

Quinin F., García-Martínez J., De Miguel S., Sanz F. et Otero J. R. (2011). Epidemiology and clonality of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteremia in a tertiary-care hospital in Spain, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, Vol. 26, p6-15.

Rigal M. L. et Desmoulière A. (2012). *Miel et gelée royale : utilisations thérapeutiques dans le domaine cutané et applications en cosmétologie*, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Limoges, France, p160.

Roman P. (2009). *Les abeilles et la fabrication du miel*, l'Astronome, Thonon-les-bains, p48.

Rossant A. et Desmoulière A. (2011). *Le miel, un composé complexe aux propriétés surprenantes*, Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Limoges, France, p132.

Sablé M. (1997). Propriétés, valeurs nutritionnelles et diététiques du miel, cas du miel de tournesol, *Apithérapie : la science de l'abeille pour l'énergie et le bien-être*, n° 57950, p25-32.

Sagripanli L., Routson B. et Bonilacion C. (1997). Mechanism of copper mediate in activation of Herpes Simplex Virus, *Antimicrobial Agent Chemother.*, Vol. 41, p812.

## Références bibliographiques

---

Sébale M. (2010). Miels des lunes, Glyphe, Paris, p70.

Sedova N. N. M. F., Bahna P., Reitzel R. et Dvorak T. (1973). The antimicrobial properties of several types of honey from Uzbekistan, *Voprosypitaniia*, Vol. 32, n° 2, p84.

Sliva M. (2007). Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC, *Drug Resist. Updates*, Vol. 6, p41-52.

Sorkhi M. K. et Sorkhi S. K. (2012). Honey bee in religion and literature, International Conference on History, Literature and Management, France, p16.

Spicer J. (2003). Mechanisms of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and methods for laboratory detection, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, Vol. 12, p14-219.

Standardisation de l'antibiogramme à l'échelle nationale, (2011). Réseau Algérien de surveillance de la résistance des bactéries aux antibiotiques, 6<sup>ème</sup> édition.

Stephen H. G. et Hawkey M. P. (2006). Principles and practice of clinical bacteriology, 2<sup>ème</sup> édition, John Wiley and Sons, Birmingham, p73-86.

Swellam T., Miyanaga N., Onozawa M., Hattori K. K., Shimazui T. et Akaza H. (2003). Antineoplastic activity of honey in an experimental bladder cancer implantation model: *in vivo* and *in vitro* studies, *International Journal of Urology*, Vol. 10, p9-213.

Torre D., Pugliese A. et Speranza F. (2002). Role of nitric oxide in HSV1 infection: friend or foe, *Lancet Infected Diseases*, p80-273.

Vaccari T. (2016). Le miel, propriétés physico-chimiques, pouvoir cicatrisant et antimicrobien et utilisation en thérapeutique, *Actualités Pharmaceutiques*, Vol. 5(2), n° 6, p15.

Vannier P. (1999). L'ABCdaire du miel, Flammarion, Paris, p120.

Ysabeau A. (2004). Entretiens familiaux sur les insectes utiles, Dezoby, Paris, p27.

Ziai S. (2014). La résistance bactérienne aux antibiotiques, apparition et stratégies de Lutte, Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Limoges, France, p9.