

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 الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Cancer de l'estomac : Propriétés anti-inflammatoires du miel
et du pollen sur un modèle murin d'inflammation aiguë**

Présenté par : Megharzi Selsabil

Le 17/06/2023

Boukhantach Nidhal

Jury d'évaluation :

Président du jury : MESSAOUDI Saber (Maitre-assistant classe A-UFMC1).

Encadrant : Mme MECHATI Chahinez (Maitre-assistante classe A -UFMC1).

Examineur : Mme ARIBI Boutheyna (Maitre de conférences classe B-UFMC1).

**Année universitaire
2022 - 2023**

Remerciements

En préambule à ce mémoire, Nous souhaitons adresser nos remerciements Les plus sincères à DIEU qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

*Nous tenons tout d'abord à remercier Chaleureusement notre encadreur **Melle MECHATI Chahinez**, on est très reconnaissantes du grand honneur que vous nous faites en acceptant de nous encadrer. Votre compétence, vos précieux conseils et votre aide durant toute la période du travail et vos qualités humaines suscitent notre grande admiration.*

*Nous remercions également les examinateurs de ce travail **Dr. MESSAOUDI Sabar** et **Dr. ARIBI Boutheyna**, Nous vous adressons nos sincères remerciements et nos profonds respects pour l'intérêt que vous apportez à ce travail.*

*Nous remercions sincèrement le chef de département de biologie animale **Mr. MADACI Brahim** et tout le personnel de l'Université des Frères Mentouri pour leur contribution et leur sérieux.*

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : mon adorable mère

Wassila.

A mon père **Saleh** qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études.

A la mémoire de mon grand-père **Naamen**, pour le goût à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur que dieu lui fasse miséricorde.

A mes sœurs **Zina, Meriem et Nada** et mes frères **Islam, Rabeh et Midou** qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études. Que *DIEU* les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mes neveux **Ayoub, Saden, Aymen et Aysem**. Que *DIEU* les protège et leurs accorde une vie heureuse.

A mon adorable copine **Aya** pour son soutien moral qui m'a donné l'amour et la vivacité, je lui souhaite bonheur et réussite dans sa vie.

A mes amies **Naaima** et **Noor** Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Sans oublier mon binôme **Nidhal** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

SELSABIL

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

A ma très chère mère **KHELIFI Hakima**

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père **Ali**

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mon grand-père **Abed Elmadjid** pour toute l'affection qu'elle m'a donnée et pour son précieux encouragement.

A mes très chers frères **Ahmed ali** et **Mouhamed taha** et **Ziad** et ma belles sœurs **Amina** pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études

A mon chère Fiance Yaakoub

Pour tout l'encouragement, le respect et Lamour que tu m'as offert, je te dédis ce travail, qui n'aurait pas pu être achevé sans ton éternel soutien et optimisme. Tu es un modelé honnêteté, de loyauté et de force de caractère J'espère te combles et te rendre toujours heureux

A mes amies **Selsabil, Naaima, Serine et Nour** Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Un dédicace tout particulier à ma super promotion de IMC Ces 2 ans ont été riches en belles émotions sur beaucoup de plan, j'en garde des souvenirs impérissables. Merci pour l'ambiance qui a contribué à des moments d'échanges culturels et personnels très forts.

Des fois, les mots ne suffisent pas pour exprimer tout le bien qu'on ressent ! Juste merci à vous .

NIDHAL

Sommaries

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	01
Partie bibliographique	
Chapitre I : cancer de l'estomac	
I. Anatomie de l'estomac	03
I.1. Configuration interne et externe	03
I.2 Histologie	03
I.3 Mécanisme de la sécrétion gastrique	05
1.3.1 La sécrétion acide	05
1.3.2- La sécrétion de pepsine	05
1.3.3- La sécrétion de bicarbonates (HCO ⁻³)	06
1.4- La barrière de défense de la muqueuse gastrique	06
1.4.1- La protection extrinsèque	06
1.5 Le cancer de l'estomac	07
I.5.1 épidémiologie	07
I.5.2. Facteurs de risque	08
1.6 Carcinogénèse du cancer gastrique	09
1.7 Les Types de cancer de l'estomac	11
1.7.1 Adénocarcinome intestinal	11
1.7.2 L'adénocarcinome diffus	11
1.7.3 Les Tumeurs rares de l'estomac	12
1.8 Classification des cancers gastriques	12
1.8.1 Classification TNM	12
1.8.2 Classification des tumeurs gastriques selon les stades	12
1.9 Le Diagnostic	13
1.9.1 Fibroscopie œso-gastro-duodénale	13
1.9.2 Le Transit œso-gastro-duodéal	13
1.9.3 Les marqueurs tumoraux sérologiques	13
1.9.4 Bilan dextantion	13
1.10 Traitement	14
Chapitre II : Miel et pollen	
II.1 Le miel	16
II.1.1 Origine	16
II.1.2 Composition du miel	17
II.1.3 Activités biologiques du miel	18
II.1.3.1 Activité antibactérienne	18
II.1.3.2 Propriétés cicatrisantes	18
II.1.3.3 Propriétés anti cancéreuse	18
II.1.3.4 Activité anti inflammatoire	19
II.2 Le pollen	19

II.2.1 Origine	20
II.2.2 Composition du pollen	20
II.2.3 Activités biologiques du pollen	20
II.2.3.1 Antioxydant	20
II.2.3.2 Anti-inflammatoire	20
II.2.3.3 Antibactérien	21
II.2.3.4 Anti-allergènes	21
Partie 2 : Matérielles et méthodes	
I.1. Matériel	22
I.1.1 Produits	22
I.1.1.1 Miel	22
I.1.1.2 Pollen	22
I.2 Méthode	23
I.2.1 Pollen Préparation	23
I.2.2 Traitement des souris	23
I.2.2.1 Xylène	24
I.3. Les paramètres suivis au cours du traitement	24
I.3.1 le poids	24
I.3.2 Aliment	24
I.3.3 Dissection et prélèvement d'organes	24
I.4 Analyses statistiques	25
Résultats et discussion	
I. Effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment	26
I.1 Variation du poids	26
I.2 Consommation d'aliment	27
I.3 L'évaluation pondérale	29
I.4 Evolution de l'œdème des oreilles	30
I.5 Effet de l'administration cutanée de miel et de pollen	31
I.6 Pourcentages d'inhibition de l'œdème	32
Conclusion et Perspectives	36
Références bibliographiques	
Résumés	

Liste d abréviation

- **ECF** : Epirubicine +Ciplatine +5-FU.
- **FOGD** : Fibroscopie Œso-Gastro-Duodénale.
- **GD** : Gastroduodénale.
- **GIST** : Les Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales.
- **H. pylori** : *Helicobacter pylori*.
- **HNPCC** : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.
- **MS** : Cellules Muqueuses De Surface.
- **PGs** : Prostaglandins.
- **SCE** : Epithélium Cylindrique Simple.
- **TNM** : Tumeur, Node (qui signifie ganglion en anglais), Métastase.
- **TOGD** : Transit Œso-Gastro-Duodéal.

Liste des figures

Figure 1	Schéma représentatif des différentes parties de l'estomac	03
Figure 2	histologie de l'estomac	04
Figure 3	Évaluation de la gastrite à H. pylori selon la classification de Sidney	08
Figure 4	Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer	09
Figure 5	réponse d'une cellule hôte induite par des Helicobacter pylori et signalisation oncogénique dans les cellules épithéliales gastriques	11
Figure 6	Le miel	16
Figure 7	Le pollen	19
Figure 8	Miel de Montagne	22
Figure 9	Pollen	22
Figure 10	Effet miel et du pollen sur le poids d'animaux	26
Figure 11	Effet miel et du pollen sur la consommation d'aliment	27
Figure 12	Représentation photographique de l'oreille droite (œdémateuse) des souris dans le modèle d'inflammation induite par le xylène	29
Figure 13	l'application locale du xylène sur l'oreille de souris chez tous les groupes expérimentaux	30
Figure 14	Effet de l'administration cutanée de miel et de pollen sur l'œdème induit par le xylène a 15 minutes et a 45 minutes	31
Figure 15	Effet de l'administration cutanée de Miel et Pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le xylène	32

Liste des tableaux

Tableau 01	Rappel histologique de l'estomac	04
Tableau 02	Calcification des T	12
Tableau 03	Classification des tumeurs gastriques selon les stades	12
Tableau 04	Principaux composants du miel	17
Tableau 05	Principaux composants du Pollen	20
Tableau 06	traitement des souris	24

Introduction

Introduction

Au niveau mondial, le cancer de l'estomac est au 4ème rang d'incidence des cancers chez les hommes et au 7ème rang d'incidence des cancers chez les femmes. C'est un cancer agressif dont le pronostic est extrêmement grave (**Sung, 2021**). Il correspond aux tumeurs malignes proliférant dans l'organe et dont le centre est situé à plus de 2cm au-dessous de la jonction œsogastrique (**Smyth, 2020**).

L'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90 % des patients (**Gharbi, 2011**). Les facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique sont la gastrite atrophique auto-immune et l'infection par *Helicobacter pylori* (gastrite chronique), à un moindre degré l'hérédité, l'origine ethnique, la consommation d'alcool et de tabac [(**Talley, 2008**, (**Murphy, 2015**)].

L'incidence du cancer gastrique hors jonction œsogastrique diminue régulièrement d'environ 1,5%/an (**Chapelle, 2016**). Cette diminution est liée à un meilleur contrôle des facteurs de risque, au premier rang desquels l'éradication d'*Helicobacter Pylori* qui diminue de moitié le risque de cancer gastrique (**Rokkas, 2017**).

Plusieurs produits naturels ont été identifiés comme ayant des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et sont utilisés pour traiter les maladies inflammatoires. Le miel et le pollen utilisés en médecine traditionnelle, en apithérapie, comme biocosmétique ou encore comme alicament, enferme beaucoup de flavonoïdes dont elle tire sa capacité à piéger les radicaux libres, et d'autres propriétés thérapeutiques (propriété antibiotique, immunostimulante, anti-inflammatoire, antifongique, cytostatique...) (**Gharbi, 2011**).

Notre travail est divisé en deux parties ; la première est une synthèse bibliographique qui où sont exposés le cancer de l'estomac, la deuxième, la partie pratique, est scindée en deux sections dont la première décrit le matériel et les méthodes utilisés et la seconde est réservée pour les résultats obtenus et la discussion. C'est dans ce but que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire du pollen et du miel.

Dans notre travail, nous avons fixé les objectifs suivants :

- Evaluer l'activité anti-inflammatoire de l'onguent préparé à base du pollen et un autre à base du miel tous deux sont proviens de l'abeille *Apis mellifera*.

- Évaluer l'effet thérapeutique et estimer l'efficacité de l'application locale du pollen et du miel proviens de l'abeille *Apis mellifera* par apport à l'application locale de l'anti-inflammatoire de référence (Diclofénac).

Partie
Bibliographique

Chapitre I :
Cancer de l'estomac

1. Anatomie de l'estomac

L'estomac, la partie la plus importante du système digestif, est un organe large, musclé et creux. Il s'agit d'une partie dilatée du tractus digestif, en forme de sac allongé ressemblant à une cornemuse ou à un *J*.

Il est situé dans la partie supérieure et médiane de l'abdomen, appelée région épigastrique, en dessous du foie, devant le pancréas et à côté de la rate. Il fait suite à l'œsophage au niveau du cardia, se prolonge jusqu'au pylore auquel s'abouche l'intestin grêle. Chez l'adulte, la longueur de l'estomac est de 15 à 25 cm, mais le diamètre et le volume varient selon son contenu (le volume moyen étant de 1 à 1,5l, mais pouvant aller jusqu'à 4l) [(Mutter *et al.*, 2001), (Jean, 2010)].

1.1 Configuration externe et interne

L'estomac humain est divisé en quatre parties, présentant des caractéristiques histologiques différentes (cardia, fundus, corps ou corpus, et antrum (pylore) (Bessaguet, 2021) (Figure 01).

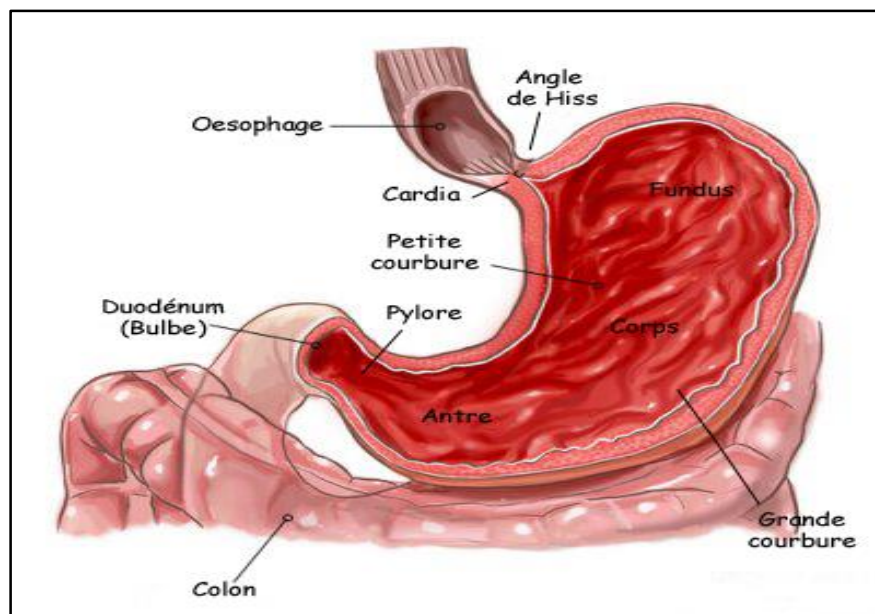


Figure 01 : Schéma représentatif des différentes parties de l'estomac (Mennecier, 2022)

1.2 Histologie

La paroi de l'estomac est composée de quatre grandes couches tissulaires, représentées de l'intérieur vers l'extérieur par : la muqueuse, la sous-muqueuse (tissu conjonctif), la musculuse et la séreuse (Cissé, 2021) (Figure 2). Le tableau 1 résume tous les types cellulaires constituant l'estomac.

Tableau.01 : rappel histologique de l'estomac [(Rickesha *et al.*, 2019), (Cissé, 2021)].

Couche	Caractéristiques	Les cellules de chaque couche
La muqueuse	- Epithélium cylindrique simple (SCE).	Contiennent quatre types de cellules sécrétrices : - Les cellules principales, secrètent le pepsinogène. - Les cellules pariétales, secrètent HCl et facteur intrinsèque. - Les cellules à mucus, secrétant du mucus. - Les cellules G (entéroendocrine), secrétant la gastrine.
La sous muqueuse	- tunique conjonctive aréolaire - plus dense.	
La musculieuse	- riche en plasmocytes, mastocytes, lymphocytes isolés et en polynucléaires éosinophiles.	
La séreuse	- tissu conjonctif aréolaire.	- Les cellules mésothéliales.

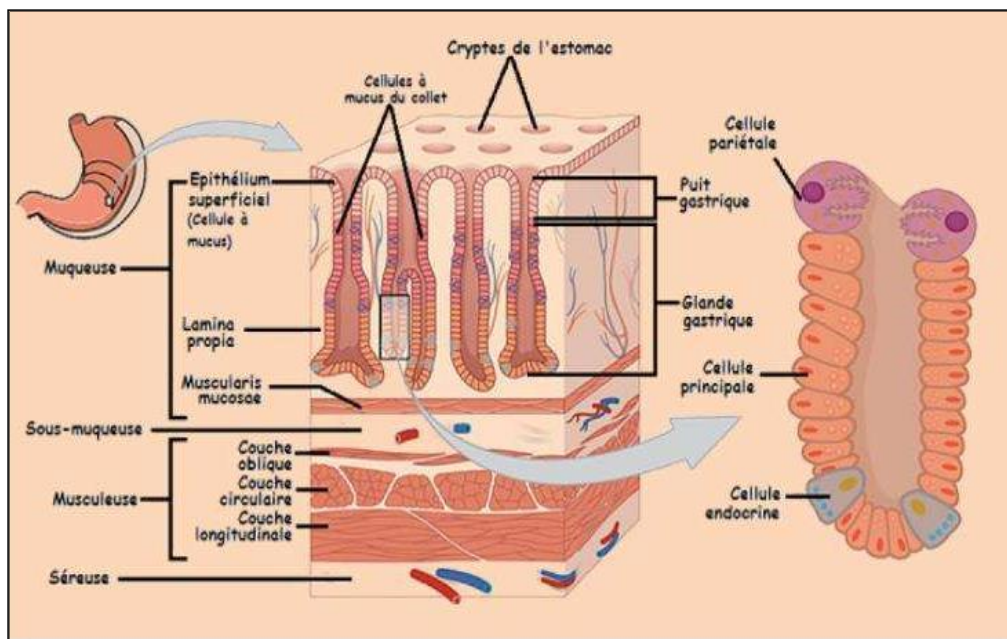


Figure 02 : Histologie de l'estomac (Tortora *et al.*, 2007).

1.3 Mécanisme de la sécrétion gastrique

Les sécrétions gastriques résultent du fonctionnement des tubes glandulaires fundiques qui incluent les trois types cellulaires ; cellules pariétales ou bordantes (sécrétion d'HCl et du facteur intrinsèque), cellules principales (sécrétion de pepsine) et cellules à mucus ou cellules épithéliales (sécrétion de mucus et de bicarbonates) (**Benia et al., 2006**).

1.3.1 La sécrétion acide

La sécrétion d'HCl est sous le contrôle d'une régulation nerveuse centrale utilisant le nerf vague comme voie de transmission et d'une régulation locale faisant intervenir de nombreux médiateurs tels que l'histamine et la gastrine (**Bonaz et al., 2018**). Cette sécrétion est le résultat du fonctionnement d'une pompe à protons (H^+/K^+ ATPase) localisée au niveau de la membrane apicale des cellules pariétales. Dans la cellule pariétale au repos, cette pompe est mise en réserve dans des tubulovésicules intracytoplasmiques. Lorsque la sécrétion acide est stimulée, ces tubulovésicules migrent vers le pôle apical et fusionnent pour former un canalicule sécrétoire (**Peranzi, 1991**). Cette pompe fait introduire dans la lumière gastrique un ion H^+ avec expulsion d'un ion K^+ dans l'autre sens. Comme les ions K^+ sont nécessaires au transport des ions H^+ , on pense que l'ATPase H^+/K^+ est associée sur la membrane sécrétoire, à un canal permettant le transport de K^+ dans la lumière gastrique. Ce transport étant lui-même électriquement couplé à un transport de Cl^- à travers un autre canal. Au total, puisque l'ion K^+ est recyclé, le système produit de l'HCl (**Bonaz et al., 2018**).

1.3.2 La sécrétion de pepsine

La sécrétion de pepsinogène est contrôlée par la voie vagale via la libération d'acétylcholine et aussi par le système nerveux entérique.

Les pepsinogènes sont des proenzymes activées en pepsine dans le suc gastrique. Elles subissent un clivage par hydrolyse acide libérant un peptide N-terminal et la pepsine. Seule cette dernière possède une activité enzymatique. En effet, la pepsine est une aspartyl-protéase qui fonctionne en milieu acide comme une endopeptidase. Elle attaque les protéines alimentaires au voisinage des acides aminés aromatiques pour libérer des fragments oligopeptidiques appelés peptones. Celles-ci seront hydrolysées en fragments plus petits par les protéases pancréatiques (**Benia et al., 2006**).

1.3.3 La sécrétion de bicarbonates (HCO⁻³)

La surface des cellules épithéliales gastriques des mammifères sécrète des ions HCO⁻³ dans la lumière. La sécrétion de ces ions nécessite un gradient de Na⁺, une activité de la pompe Na⁺/ K⁺ ATPase et un apport adéquat en O₂ (Yao *et al.*, 1993).

Le mécanisme de sécrétion nécessite un échangeur Cl⁻ / HCO⁻³ localisé sur la membrane locale des cellules épithéliales. La capture des ions HCO⁻³ en provenance de la circulation est facilitée par un cotransport membranaire Na⁺/ HCO⁻³ (Benia *et al.*, 2006).

Chez l'homme, la sécrétion gastrique basale des ions HCO⁻³ représente 10% de la sécrétion acide basale. La stimulation physiologique de cette sécrétion est assurée par la sécrétion acide. Par ailleurs, elle peut être médiée par un réflex nerveux et une libération de PGs (prostaglandines) et des facteurs humoraux tels que l'AMPc. L'administration de l'acetazolamide induit l'inhibition de l'hydratation de la molécule de CO₂ et par conséquent, elle affecte la translocation membranaire des HCO⁻³ (Benia *et al.*, 2006).

1.4 La barrière de défense de la muqueuse gastrique

Pour lutter contre l'agression, la muqueuse a mis en place une barrière de défense. Cette barrière présente deux types de protection : une protection extrinsèque et une protection intrinsèque.

1.4.1 La protection extrinsèque

Cette protection peut être divisée en une protection pré-épithéliale (mucus et bicarbonates) et une protection sous épithéliale (débit sanguin muqueux) (Mertz *et al.*, 1994).

1.4.1.1 La protection pré-épithéliale

- Le mucus et les bicarbonates

Au niveau de cette première ligne de défense, la couche de mucus forme la base de cette protection. Les mucines, principales constituants de mucus, sont des protéines de haut poids moléculaire fortement glycosylées (80%) (Bara, 1991).

La sécrétion de mucus peut être stimulée par les prostaglandines, la sécrétine et l'acétylcholine. Il existe deux types de mucus gastrique ; un mucus adhérent à la surface et un mucus luminal mobile. Ces deux classes de mucus sont issus d'un mucus présécrétoire stocké dans des vésicules localisées à l'intérieur des cellules épithéliales (Benia *et al.*, 2006).

Cependant, le mucus adhérent à la surface gastrique est une couche qui se présente sous forme d'un gel de consistance viscoélastique constituée de glycoprotéines et de phospholipides formant un réseau d'une épaisseur moyenne de 180µm (**Kerss et al., 1982**).

Le mucus joue un rôle important dans la protection de la muqueuse contre les agents agresseurs endogènes et exogènes (**Morris et al., 1981**).

Le mucus et les bicarbonates constituent en combinaison une surface de neutralisation très efficace. En effet, le mucus forme une barrière imperméable contre les ions H⁺ et gêne leur rétrodiffusion. Son action est renforcée par les ions HCO₃⁻ sécrétés qui se lient rapidement aux ions H⁺ piégés dans le réseau de mucus (**Benia et al., 2006**).

1.4.1.2 La Protection sous épithéliale

- Le débit sanguin

La séreuse gastrique est traversée par des artères (vaisseaux perforants), qui atteint la musculature et se dirigeant vers la surface de la paroi, pour permettre un bon débit sanguin vers la muqueuse gastrique (**Benia et al., 2006**).

Un bon débit sanguin protège la muqueuse gastrique via l'élimination de l'excès des ions H⁺. Cette élimination est accompagnée par l'apport d'une quantité suffisante de HCO₃⁻ à la muqueuse qui va assurer la neutralisation des ions H⁺ diffusés. D'autant, plus la circulation sanguine permet l'évacuation de certains produits chimiques toxiques (**Benia et al., 2006**).

1.5 Le cancer de l'estomac

1.5.1 Epidémiologie

Le cancer gastrique est le cancer le plus fréquent dans le monde. Selon (Globocan, 2020), il occupait le 4ème rang des cancers les plus meurtriers avec plus de 768 000 cas de décès enregistrés après le cancer des poumons, le cancer colorectal, et l'hépatocarcinome (**Aoude et al., 2022**).

En Europe son taux d'incidence est estimé à 11,3 cas pour 100 000 habitants, on estime à 7 300 le nombre de nouveaux cas de cancers gastriques chaque année en France (**Mineura et al., 2010**). En Afrique, il se situe autour de 3 à 5 cas pour 100 000 habitants. Au Cameroun, ce type de cancer se trouve à la 11ème place des cancers les plus diagnostiqués et serait responsable de plus de 300 décès par an (**Majoumo et al., 2022**).

1.5.2 Les facteurs de risque

Il n'est pas toujours possible d'identifier les origines d'un cancer. Cependant, il est prouvé que le développement de cette maladie est favorisé par l'exposition à des facteurs de risque résultant de notre mode de vie (tabac, alcool, sédentarité...), ou notre environnement (polluants chimiques) (bouhnik *et al.*, 2005).

1.5.2.1 Les facteurs environnementaux

➤ Alimentation

Certaines traditions alimentaires de consommation ou de conservation des aliments utilisant les nitrosamines favoriseraient la survenue du cancer gastrique, alimentation salée, fumée, marinée etc. Au contraire, la consommation de légumes et de fruits riches en vitamine C diminuerait le risque de survenue de ce cancer (bouhnik *et al.*, 2005).

➤ Tabac et alcool

Le tabac et l'alcool sont des facteurs de risque de cancer gastrique mais peu importants (tubiana, 2002).

➤ *Helicobacter pylori*

L'infection par *Helicobacter pylori* joue un rôle majeur dans la survenue du cancer gastrique. Les sujets infectés par ce germe ont un risque de développer un cancer gastrique 3 à 6 fois plus que les autres. En effet, l'*Helicobacter pylori* est responsable de l'apparition d'une gastrite chronique sur laquelle peut se développer un cancer (Figure 01) (Bouhnik *et al.*, 2005).

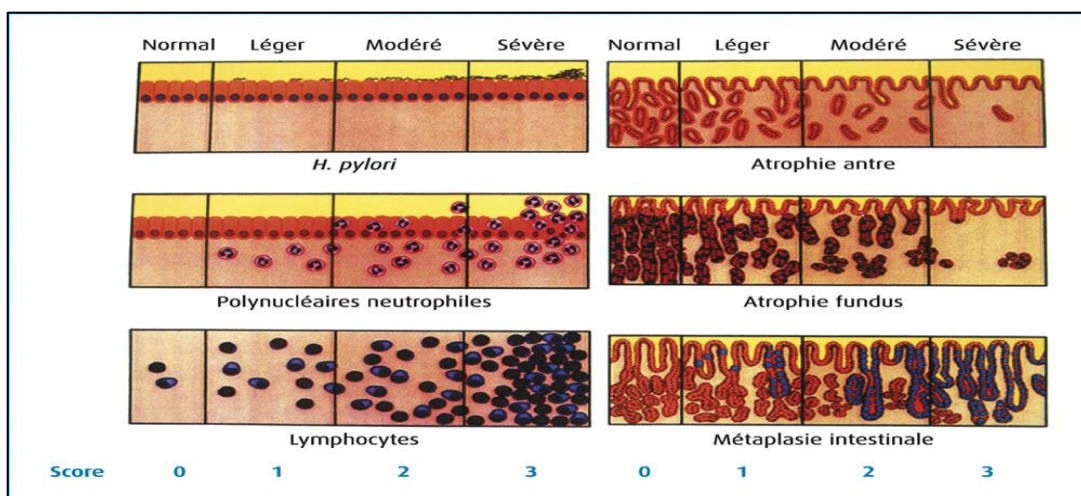


Figure 03 : Évaluation de la gastrite à *Helicobacter pylori* selon la classification de Sidney (Delchier, 2008)

➤ Les facteurs génétiques

Environ 10% des malades ont des antécédents familiaux de cancers gastriques. En cas d'atteinte d'un parent au premier degré, le risque de cancer serait multiplié par deux ou trois.

Par ailleurs, l'adénocarcinome gastrique fait partie des cancers fréquents du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), mais il fait aussi partie du phénotype de la polypose adénomateuse rectocolique familiale, du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose juvénile. Certaines formes familiales de cancers gastriques doivent faire rechercher une mutation de l'E-cadhérine après consultation d'oncogénétique. Les « cancers gastriques diffus héréditaires » sont liés à une mutation germinale de l'antioncogène-CDH1 avec perte de fonction de la protéine cadhérine E (**Brézault *et al.*, 2006**).

➤ Autres facteurs

Certaines gastrites prédisposent au cancer gastrique (gastrite chronique atrophique et maladies de Biermer et de Ménétrier), de même que les polypes adénomateux gastriques, les antécédents d'ulcère gastrique et de gastrectomie partielle pour pathologie bénigne (**Brézault *et al.*, 2006**).

1.6 Carcinogénèse du cancer gastrique

Le cancer gastrique de type adénocarcinome gastro-intestinal est l'étape finale de la gastrite chronique avec évolution successive vers l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale, la dysplasie et le cancer (**Figure 04**) (**Delchier, 2008**).

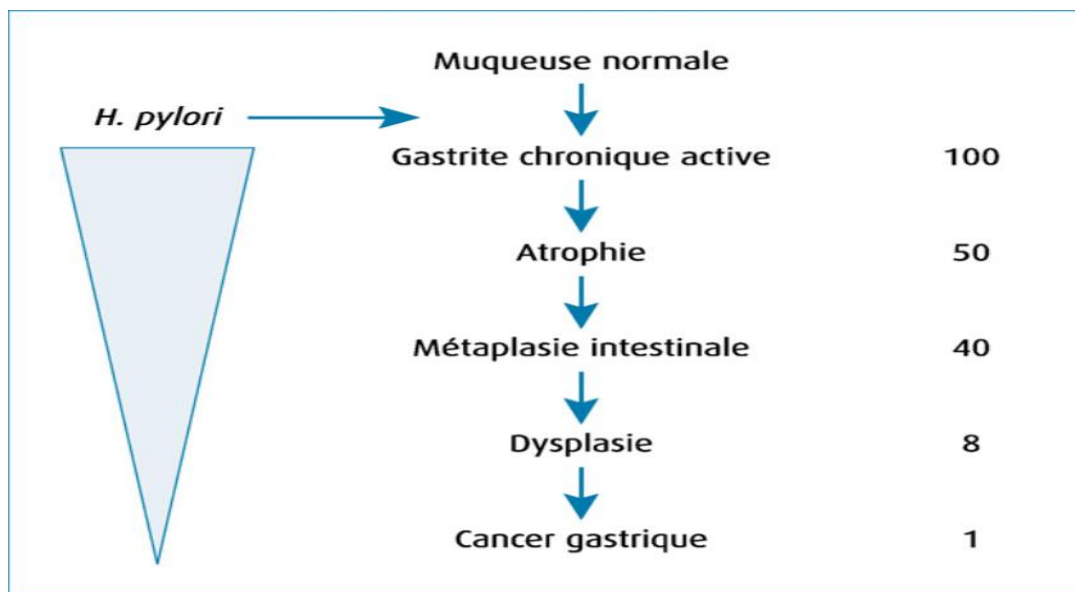


Figure 04 : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer (**Delchier, 2008**).

La colonisation chronique de l'estomac humain par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), est la principale cause de gastrite chronique, ulcères peptiques et cancer gastrique.

Des progrès récents ont permis d'élucider d'importants facteurs bactériens et hôtes responsables de l'inflammation gastrique induite par *H. pylori* et de la malignité gastrique. L'antigène A associé à la cytotoxine *H. pylori* est le principal facteur oncogène injecté dans les cellules hôtes par les bactéries et il perturbe les fonctions des cellules épithéliales. Avec *H. pylori* *cag* île pathogène, il provoque un stress inflammatoire général dans la muqueuse gastrique et active de multiples voies oncogènes dans les cellules épithéliales. Une liste croissante de ces voies comprend NF- κ B, protéine activatrice 1, PI3K, transducteurs de signaux et activateurs de transcription 3, Wnt/ β -catenin et cyclooxygénase 2.

H. pylori induit des altérations épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN et la modification des histones, qui jouent des rôles critiques dans la transformation oncogène. De plus, les recherches sur la biologie des cellules souches gastriques ou des cellules progénitrices ont mis en lumière les mécanismes à l'origine du cancer gastrique (**Joanna et al., 2010**).

H. pylori active de multiples voies oncogènes, telles que :

- **PI3K/AKT/GSK3 β , STAT3 et β -caténine** : elle induit une expression aberrante de la cytidine déaminase induite par activation, qui sont toutes importantes pour promouvoir l'oncogenèse gastrique, La voie PI3K/AKT/GSK3 β régule diverses fonctions cellulaires, y compris la croissance cellulaire (prolifération, la différenciation et la motilité). AKT est activé en raison de l'activité de PI3K et régule ses cibles en aval, y compris GSK3 β , qui a des fonctions importantes dans la régulation de la prolifération cellulaire, inflammation, métabolisme et apoptose, de manière *cag*PAI-dépendante. La protéine inflammatoire externe A (OipA) de l'OMP active également l'AKT et induit la phosphorylation GSK3 β . la mutation du gène *H. pylori* *cag*-PAI ou *oipA* diminue les effets sur l'AKT et le GSK3 β (**Graham et al., 2009**). la mutation de *cagA* n'affecte pas l'activation d'AKT par *H. pylori* (**Nagy et al., 2009**). Par conséquent, l'activation constante de PI3K induite par *H. pylori* peut contribuer à la transformation cellulaire et au développement du cancer gastrique (**Figure 05**).

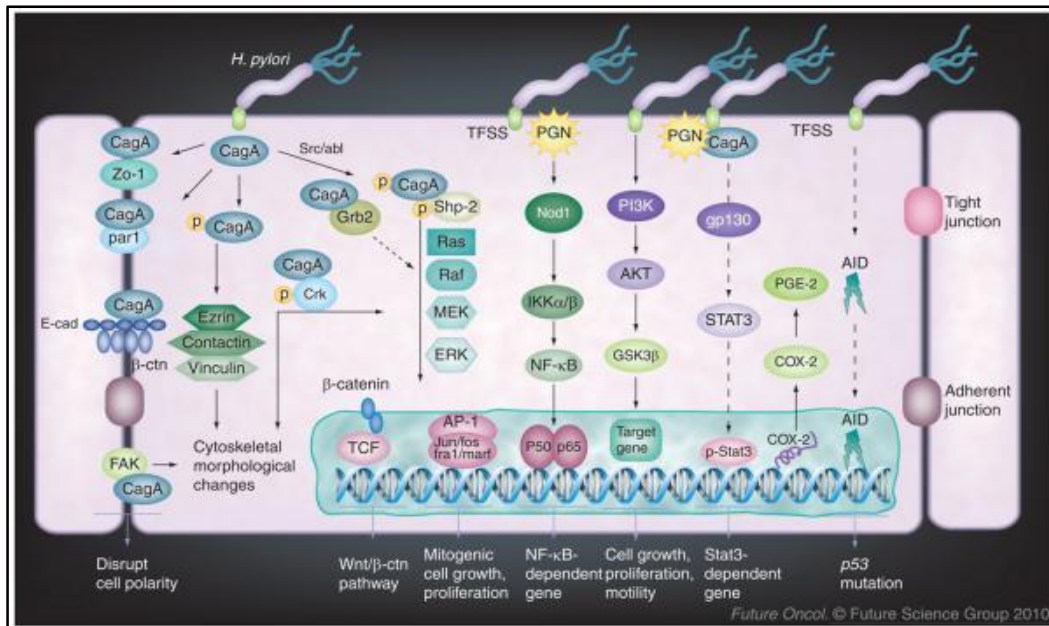


Figure 05 : réponse d'une cellule hôte induite par des *Helicobacter pylori* et signalisation oncogénique dans les cellules épithéliales gastriques (Joanna *et al.*, 2011).

1.7 Les Types de cancer de l'estomac

Le type de cancer de l'estomac le plus fréquent est l'adénocarcinome. Il représente la deuxième cause de mortalité par ce cancer dans le monde.

1.7.1 Adénocarcinome intestinal

L'infection par *Helicobacter pylori* est reconnue comme la principale cause de ce type (Varon *et al.*, 2013)

1.7.2 L'adénocarcinome diffus

Aussi appelé adénocarcinome peu-cohésif, indifférencié ou peu différencié, l'adénocarcinome diffus est un type de cancer gastrique que l'on trouve le plus souvent dans les cellules glandulaires qui tapissent l'estomac. Donc, les cellules cancéreuses dans ce type sont dispersées dans le revêtement de l'estomac (Varon *et al.*, 2013).

Il existe d'autres types d'adénocarcinome mais ils sont rares :

- adénocarcinome mixte, composé d'adénocarcinome intestinal et d'adénocarcinome diffus;
- adénocarcinome hépatoïde ;
- carcinome lymphoépithélial.

1.8 Classification des cancers gastriques

1.8.1 Classification TNM

Les cancers gastriques, comme les autres maladies tumorales, sont classés selon leur stade d'évolution. La classification utilise le système TNM qui décrit l'évolution locale de la tumeur (T), son extension aux ganglions lymphatiques voisins (N) et son éventuelle dissémination sous forme de métastases (M) (**Christophe *et al.*, 2021**).

Tableau.02 : Calcification des T (Christophe *et al.*, 2021).

Tis	Tumeur intra-épithélial sans invasion de lamina propia.
T1	Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, il est divisé en : - T1a : la tumeur se trouve dans la lamina propria ou la musculaire muqueuse. - T2b : la tumeur s'est développée à travers la muqueuse.
T2	La tumeur s'est développée dans la musculuse.
T3	La tumeur s'est développée dans la sous- séreuse.
T4	Tumeur perforant la séreuse ou envahissant les organes de voisinage est divisé en : - T4a : tumeur perforant la séreuse - T4b : tumeur envahissant un organe de voisinage (rate, foie, rein...)
N0	Il n'y a pas de ganglions lymphatiques contenant des cellules cancéreuses.
N1	Il y a des cellules cancéreuses dans 1 à 2 ganglions lymphatiques.
N2	Il y a des cellules cancéreuses dans 3 à 6 ganglions lymphatiques.
N3	Il y a des cellules cancéreuses dans 7 ou plus ganglions lymphatique est divisé en : - N3a : 7 à 15 ganglions atteints. - N3b : 16 ganglions ou plus atteints.
M0	Le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps.
M1	Le cancer s'est propagé à d'autres partie du corps.

1.8.2 Classification des tumeurs gastriques selon les stades

Le but de l'évaluation précise du stade a trois objectifs : thérapeutique, pronostique et prospectif.

Tableau 03. : Classification des tumeurs gastriques selon les stades (Christophe *et al.*, 2021)

Stade 0	-TisN0M0.
Stade I	-Stade IA : T1N0M0. -Stade IB : T1N1M0 ; T2N0M0.
Stade II	-Stade IIA : T1N2M0 ; T2N1M0 ; T3N0M0. -Stade IIB : T2N2M0 ; T3N1M0 ; T4N0M0.
Stade III	-Stade IIIA : T2N3M0 ; T3N2M0 ; T4N1M0. -T3N3M0. -T4aN2M0 ; T4bN0 ou N1M0.
Stade IIIC	-T4aN3M0 ; T4bN2 ou N3M0.
Stade IV	-Tout T, tout N, M1.

Ces paramètres permettent de connaître le degré de la maladie ; les cancers de stade I sont les moins avancés (T1 ou T2, N0 ou N1, M0) et sont les plus faciles à soigner. Les stades II et III correspondent à des cancers de sévérité intermédiaire. Alors que, les cancer de stade IV sont les plus difficiles (patients présentant des métastases) (**Mineur *et al.*, 2010**).

1.9 Le Diagnostic

La plupart des patients atteints d'un cancer de l'estomac sont asymptomatiques. Par conséquent, le diagnostic est souvent posé à un stade avancé de la maladie (**Cutsem *et al.*, 2016**). L'examen clinique permet de repérer les signes généraux comme les douleurs gastriques, perte de poids, l'anémie, masse importante au niveau de l'estomac ou du foie et la présence de ganglions lymphatiques volumineux (**Julien *et al.*, 2021**).

De nombreux tests sont utilisés pour diagnostiquer le cancer de l'estomac. Des facteurs doivent être pris en compte lors du choix d'un test de diagnostic, type de cancer soupçonné signes et symptômes.

Les tests suivants peuvent être utilisés pour diagnostiquer le cancer de l'estomac :

1.9.1 Fibroscopie œso-gastro-duodénale

FOGD est l'examen fondamental, consistant en l'introduction d'un système visuel mince et flexible (endoscope) à l'estomac, par la bouche ou le nez. Pas trop douloureux, cependant, il détermine la taille et l'emplacement de la tumeur. Leur examen permet de savoir si les cellules composant la lésion détectée sont normales ou cancéreuses (**Chouraqui *et al.*, 2012**).

1.9.2 Le Transit œso-gastro-duodénal

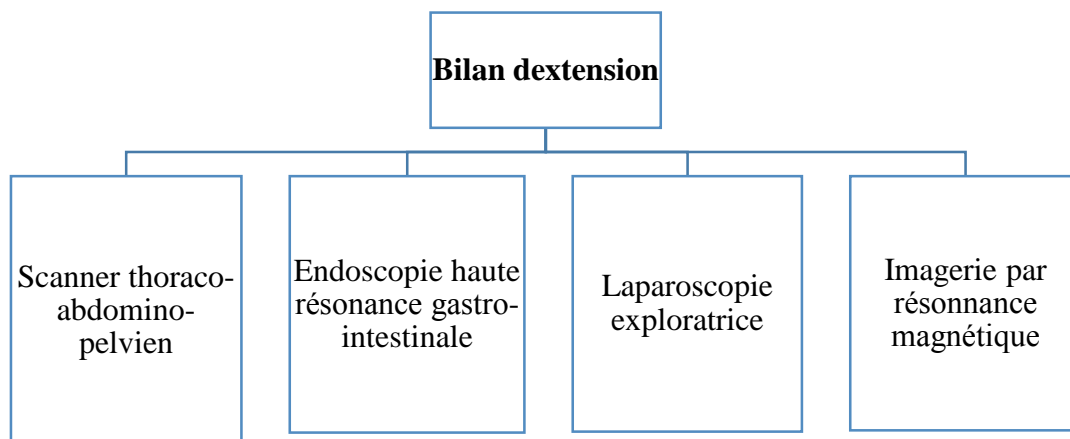
C'est un examen d'imagerie du tube digestif supérieur qui lui permet de rendre visible le tube digestif supérieur à la radio (**Layke *et al.*, 2004**).

1.9.3 Les marqueurs tumoraux sérologiques

Ils peuvent être utiles dans le suivi après traitement curatif ou l'évaluation de l'efficacité d'une chimiothérapie (**Cissé, 2021**).

1.9.4 Bilan d'extension

L'organigramme suivant résume tout le bilan d'extension.



1.10 Traitement

Le traitement de cancer de l'estomac repose sur l'exérèse chirurgicale plus ou moins associée à un traitement par chimiothérapie ou chimio-radiothérapie (**Christophe *et al.*, 2021**).

A. Chirurgie

Le traitement du cancer de l'estomac non métastatique repose sur la chirurgie dont l'étendue dépend du type histologique et Selon la localisation de la tumeur (**Quéro *et al.*, 2018**). C'est le seul traitement potentiellement curatif (**Bonnet *et al.*, 2006**).

B. Traitement péri-opératoire

Concernant l'adénocarcinome gastrique, 3 protocoles de chimiothérapie périopératoires sont recommandés.

- la chimiothérapie périopératoire par 5-fluorouracil (5-FU)
- la chimiothérapie périopératoire par ECF (épirubicine +cisplatine +5-FU)
- la chimiothérapie périopératoire par FLOT4 a comparé la trichimiothérapie versus ECF ou ECX (**Touchefeu, 2019**).

C. Traitement complémentaire

1) La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer des médicaments qui détruisent les cellules au moment de leur division. Elle tue préférentiellement les cellules cancéreuses car ces dernières se multiplient plus fréquemment que les autres cellules de l'organisme (**Julien *et al.*, 2021**).

Dans les cancers de l'estomac, une chimiothérapie peut être abordée avant et après la chirurgie (**bouhnik *et al.*, 2005**).

2) La radiothérapie

La radiothérapie consiste à administrer des rayons de haute énergie au niveau du site de la tumeur afin de tuer les cellules cancéreuses. Dans le cadre du cancer de l'estomac, elle est essentiellement utilisée lorsqu'un traitement complémentaire à la chirurgie est nécessaire : cette radiothérapie postopératoire (ou adjuvant) est le plus souvent utilisée en association à la chimiothérapie (**Julien *et al.*, 2021**).

3) Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées sont des médicaments qui agissent sur des cibles spécifiques, dans les cellules cancéreuses, pour inhiber leur croissance. Elles peuvent être ajoutées à une chimiothérapie pour en augmenter l'efficacité. La seule thérapie ciblée disponible pour le cancer gastrique est le trastuzumab (**Amram *et al.*, 2011**).

Chapitre II :
Les produits de la ruche

II. Le miel

Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes, ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes, ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment, en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche.

II.1 Origine

Les abeilles butinent soit des fleurs en particulier (lavande, thym, romarin...), soit toute variété de fleurs en montagne. (Assami, 2014) En fonction du lieu où se trouve leur ruche, différents types de miel sont créés (En butinant une fleur, l'abeille récolte son nectar qu'elle assèche en le déshumidifiant et qu'elle travaille pour le transformer en miel. C'est ensuite en arrivant à l'entrée de la ruche, qu'elle passe ce nectar travaillé aux autres abeilles avant de partir en re-chercher. A l'intérieur de la ruche, l'apiculteur insère une feuille de cire dont les abeilles se servent en construisant des alvéoles. Une fois qu'une alvéole est pleine de miel, les abeilles la ferme avec de la cire. Une fois que toutes les alvéoles sont fermées, Vincent vient récupérer la grille de laquelle il enlève les opercules de cire. Le tout est inséré dans une grosse centrifugeuse qui extrait alors le miel. Arrive enfin la phase de filtrage du miel. Bouzid, 2016).

Le miel est laissé au repos pendant 15 jours à 3 semaines, le temps qu'il devienne mature et que les bulles d'air remontent à la surface. Ce travail s'effectue dans sa miellerie.



Figure 06 : Le miel (Honey, 2021).

II.2 Composition du miel

La composition du miel est variable et dépend de l'origine botanique des plantes butinées ou des miellats ingérés par les abeilles. Les glucides sont les principaux constituants et représentent à eux seuls environ 95% de la matière sèche du miel. Le miel contient également de nombreux autres composants : protéines, enzymes, acides aminés, vitamines, minéraux, polyphénols, etc...11, 25, 28, 135. Sa composition moyenne a été évaluée sur un échantillon de 490 miels. Elle est résumée dans le tableau ci-dessous :

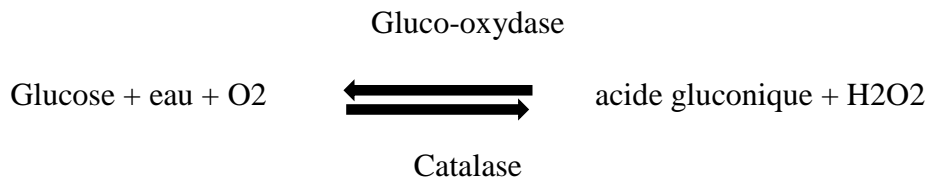
Tableau 04 : Principaux composants du miel (Lobreau, 2000 ; Balas, 2015)

Composition	Moyenne	Type de composés	Principaux composants
Eau	15 à 20 % (moyenne 17 %)		
Glucides	75 à 95 %	Monosaccharides Disaccharides Polysaccharides	Glucose 33% Fructose 38.19% Maltose 7.31% , isomaltose, saccharose 2,3% Erlose, raffinose, mélézitose...
Substances	1 à 5 %	Acides organique (0,1 à 0,5 %) Protéines et acides aminés (0,2 à 2 %) Vitamines Enzymes provenant des glandes hypopharyngiennes Enzymes provenant du nectar Minéraux	Acide gluconique, succinique, citrique, formique... Matières albuminoïdes, matières azotées, proline, leucine, glutamate... B, C, A, D, K. Amylases, invertase, glucose oxydase. Catalase, phosphatases. K, Ca, Na, Mg, Mn, Co, Fe...
Pigments		Caroténoïdes	
Lipides	traces	Flavonoïdes Acides gras	Catéchine, quercitrine Acides palmitiques, butyriques, caprique, valérique
Ph	3.91	/	/
Valeur énergétique	300KCal/100g	/	/

II.3. Activités biologiques du miel

II.3.1 Activité antibactérienne

La principale « inhibine » que contient le miel est le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) encore e appelé eau oxygénée. C'est un très bon antiseptique. Il est produit par réaction enzymatique.



L'acide gluconique formé accroît l'acidité du miel et le rend peu favorable au développement de colonies bactériennes [(Hoyet et al, 2005), (Jonard *et al.*, 2006), (Dexottes, 2009), (Celaiton, 2009), (Rossant *et al.*, 2011)].

II.1.3.2 Propriétés cicatrisantes

Le miel naturel montre une activité cicatrisante importante, il jouit d'une propriété nettoyante et désinfectante

Les cellules (macrophages, fibroblastes ...) impliquées dans le processus de cicatrisation trouvent grâce à ces sucres une source d'énergie supplémentaire qui contribue à leur bon fonctionnement donc accélère le processus d'épithélialisation (Hoyet *et al.*, 2005).

II.1.3.3 Propriétés anti cancéreuse

Le miel inhiberait la prolifération des cellules cancéreuses, Les chercheurs ont analysé des cellules tumorales en laboratoire et ont incorporé des échantillons de miel dans certaines d'entre elles. Ils sont trouvent que :

- la substance sucrée bloque le cancer.
- Le potentiel anti tumoral du miel consiste à bloquer le cycle cellulaire en régulant certains gènes, notamment la cycline.
- Les composés du miel permettent également d'éliminer le récepteur du facteur de croissance épidermique des cellules
- inhibée La migration cellulaire
- inhibée les cellules contaminées détruites.
- inhiber la prolifération des cellules cancéreuses

- diminuer certains facteurs de transcription.
- inhiber l'activité enzymatique
- réduire la glycolyse des cellules tumorales (**Evans *et al.*, 2008**)

II.1.3.4 Activité anti inflammatoire

L'action anti-inflammatoire du miel joue un rôle thérapeutique important. L'inflammation peut devenir délétère et empêcher la guérison lorsqu'elle est excessive et prolongée, surtout avec la production de radicaux libres dans les tissus. Même si les antioxydants n'agissent pas directement sur l'inflammation, ils éliminent les radicaux libres et évitent leurs effets néfastes (**Balas, 2015**).

En plus d'éliminer les radicaux libres formés, le miel possède une activité antioxydante, par le biais du peroxyde d'hydrogène qui génère la séquestration des ions métalliques, tels le fer et le cuivre, et constitue un important système antioxydant (**Benhanifia *et al.*, 2011**).

II.2 Le pollen

Le pollen est une substance naturelle aux propriétés reconnues au même titre que le miel. Il est surtout indiqué pour son action anti-inflammatoire sur l'appareil digestif. (**Thibault, 2017**)



Figure 07 : Pelotes de pollen [Herboristerie suisse, 2017]

II.2.1 Origine

Les grains de pollen viennent des organes mâles de la fleur (les étamines). Ils contiennent les gamètes (2 par grain) qui sont les cellules reproductrices de la fleur (**Dupont et Guignard, 2015**)

II.2.2 Composition du pollen

La composition nutritionnelle du pollen varie selon l'espèce végétale mais aussi le climat, la zone géographique et la méthode de conservation.

Tableau 05 : Principaux composants du pollen (**Alexandra, 2022**)

Composition	Moyenne	Principaux composant
Eau	3 et 9.39%	/
Ph	4.3 à 5.2	/
Protéines	10 à 40g	/
Acides aminés	20%	Arginine Cystine Histidine Isoleucine Leucine Lysine Méthionine Phénylalanine...
Glucides	13 à 55 g	Le fructose, le glucose, le sucrose et la cellulose.
Lipides	1 et 10%	l'acide a-linolénique, l'acide palmitique et l'acide linoléique

II.2.3 Activités biologiques du pollen

II.2.3.1 Antioxydant

Le pollen d'abeille se caractérise par un potentiel antioxydant élevé, qui détermine son action biologique. C'est un fait connu que de nombreuses maladies sont causées par les effets négatifs d'un excès de quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Bartosz, 2003**)

II.2.3.2 Anti-inflammatoire

De nombreuses études concernant les propriétés du pollen d'abeille indiquent ses propriétés anti-inflammatoires, résultant principalement de la teneur en acide phénolique, en flavonoïdes, ainsi qu'en phytostérols (**Yasumotor et al., 1995**).

II.2.3.3 Antibactérien

Les extraits éthanoliques de pollen d'abeille, démontrent des propriétés antibiotiques assez puissantes contre les agents pathogènes gram positif et négatif, ainsi qu'aux champignons pathogènes. Cela résulte de la présence des flavonoïdes et les acides phénoliques dans le pollen d'abeille. **(Compos *et al.*, 1994).**

II.2.3.4 Anti-allergènes

Le pollen en suspension dans l'air est connu pour provoquer des réactions allergiques. L'activité de l'extrait phénolique de pollen d'abeille (BPPE) et le flavonoïde myricétine (MYR) a été testé dans un modèle murin d'allergie induite par l'ovalbumine chez les souris. Les traitements BPPE et MYR ont montré une inhibition de différentes réactions allergiques. **(Medeiros *et al.*, 2008).**

Matériel
et
Méthodes

I. Matériel et méthodes

I.1. Matériel

I.1.1 Produits

I.1.1.1 Miel

- L'abeille : *Apis mellifera*
- Miel de Montagne عسل جبلي من أزهار مختلفة
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik Ibn Ziad Constantine



Figure 08 : miel de montagne

I.1.1.2 Pollen

L'abeille : *Apis mellifera*

Source ; Miellerie SEBIHI Rafik Ibn Ziad Constantine



Figure 09 : Le pollen

I.1.1.3 Choix des animaux

Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire, nous avons utilisé un groupe de 24 souris appartenant à la race Albinos, espèce *Mus musculus* et ayant un poids moyen d'environ 27,5 mg Les souris ont été maintenues dans des conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie centrale de l'université des Frères Mentouri Constantine 1. Les souris sont élevés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation. Ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment Les souris ont été réparties en 4 lots de 4 souris chacun ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans le tableau ci-après.

I.1.1.4 Procédure expérimentale

Notre expérience a été basée sur la méthode décrite par (Al Amin et al., 2012) avec quelques modifications, qui consiste à un test in vivo : l'œdème l'oreille induit par le xylène (xylene induced ear odema).

I.2 Méthode

I.2.1 Pollen Préparation

Préparation : 30 gr miel + 30 gr Pollen + mélanger

I.2.2 Traitement des souris

Voir tableau 06.

Tableau 06 : tableau de traitement des souris.

/ : Non traité + + + : injection

Groupe expérimental	Nombre d'anim aux	Traitement	Dose du traitement	Injection de xylène	Voie d'administ ration du traitement	Dose
GC (groupe control)	4	/	/	/	/	
GS (standard ou référence)	4	Diclofénac pommade	1fois j1	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris
EI (expérimental I) Miel	4	Miel	1fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris
EII (expérimental II) Miel	4	Miel	2fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris
EI (expérimental II) Pollen	4	Pollen	2fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris
EII (expérimental II) Pollen	4	pollen	2fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris

Le traitement sera appliqué 3 jours avant l'expérience (72h)

La substance à évaluer (miel + pollen) et le traitement anti-inflammatoire de référence (le Diclofénac sodique) ont été administrés selon une application locale. On a appliqué soigneusement une quantité équivalente à un grain de blé ($\approx 2,5g$) soit de la pommade à base de Diclofenac diéthylamine (Voltrène®) ou le miel, cette application a été effectuée sur l'oreille droite de chaque souris à traiter.

I.2.2.1 Xylène

On a effectué pratiquement une inflammation cutanée a sur la face interne et externe de l'oreille droite de chaque souris, et ceci par l'application locale de 30 μl d'une solution de xylène pure à l'aide d'une micropipette. (Les souris ont été répartir et ont reçu leurs traitements avant l'application de xylène). 30 min après l'induction de l'inflammation, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale, des disques d'environ 6mm ont été prélevés de l'oreille droite (œdémateuse) et ont été pesées et comparées à celles récupérées de l'oreille gauche qui sert de référence.

I.3. Les paramètres suivis au cours du traitement

I.3.1 le poids

Le poids vif des animaux est mesuré tous les jours à l'aide d'une balance Sartorius, précision : 0,01 g).

I.3.2 Aliment

Nous mettons 100 g d'aliment à chaque jour d'accès libre

I.3.3 Dissection et prélèvement d'organes

À la fin de l'expérience, les souris ont été sacrifiées, les pattes postérieures ont été coupées puis pesées immédiatement à l'aide d'une balance de précision.

I.4 Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes entre les quatre groupes est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey pour classer les moyennes deux à deux, grâce à un logiciel SPSS, version 26.0.

La comparaison ou la corrélation est considérée, selon la probabilité (p), comme suit :

- Non significative si $p > 0,05$.
- Significative (*) si $p < 0,05$.
- Hautement significative (**) si $p < 0,01$.
- Très hautement significative (***) si $p = 0,000$.

**Résultats
et
Discussion**

I. Effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment

I.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure 10**) indique que dans le groupe (Contrôle), le poids des animaux durant les quatre jours est de 23,25 g, 26,50 g, 26,75 g et 27,00 g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris, $p < 0,01$.

Aussi, dans le groupe (Standard), le poids des animaux durant les quatre jours est de 28,75 g, 27,50 g, 28,50 g et 30 g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p = 0.002$.

Dans le groupe (Expérimental 1 miel) le poids durant les quatre jours est de 26,25 g, 27,50g, 24,75g et 27,75g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

De plus, dans le groupe (Expérimental 2 miel) le poids durant les quatre jours est de 23,25g, 26,00g, 26,25g et 26,75g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Aussi, dans le groupe (Expérimental 1 pollen), le poids durant les quatre jours est de 29,75g, 31,25g, 31,00g et 31,00g respectivement. Donc, il y'a une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Enfin, dans le groupe (Expérimental 2 pollen), le poids durant les quatre jours est de 24,75g, 26,25g, 26,25g et 26,00g respectivement. Donc, il y'a une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

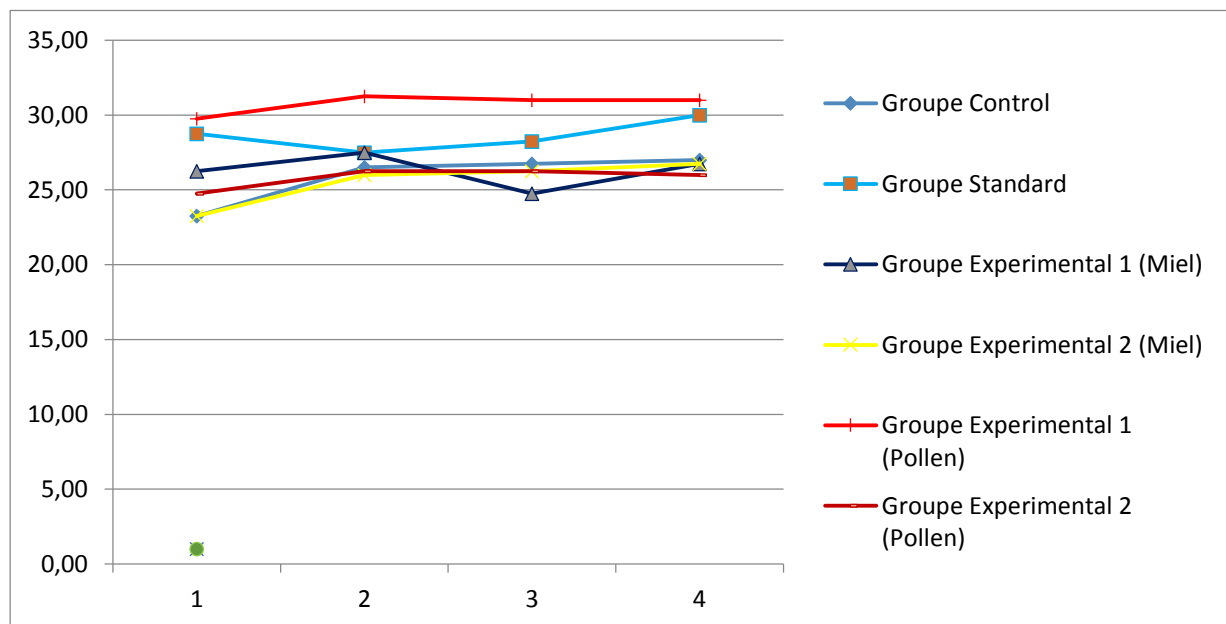


Figure 10 : Effet du miel et du pollen sur le poids des souris.

2.1.2 Consommation d'aliment

Au cours de traitement, le groupe recevant le traitement par le miel présente une quantité de nourriture consommée plus élevée, $p=0,001$ par rapport au groupe (Contrôle).

Par contre, le traitement par le pollen induit une diminution significative de consommation d'aliment, $p<0,05$ chez le groupe (Expérimentale 2 pollen) et une augmentation significative dans le groupe (Expérimentale 1 pollen) (**Figure 11**).

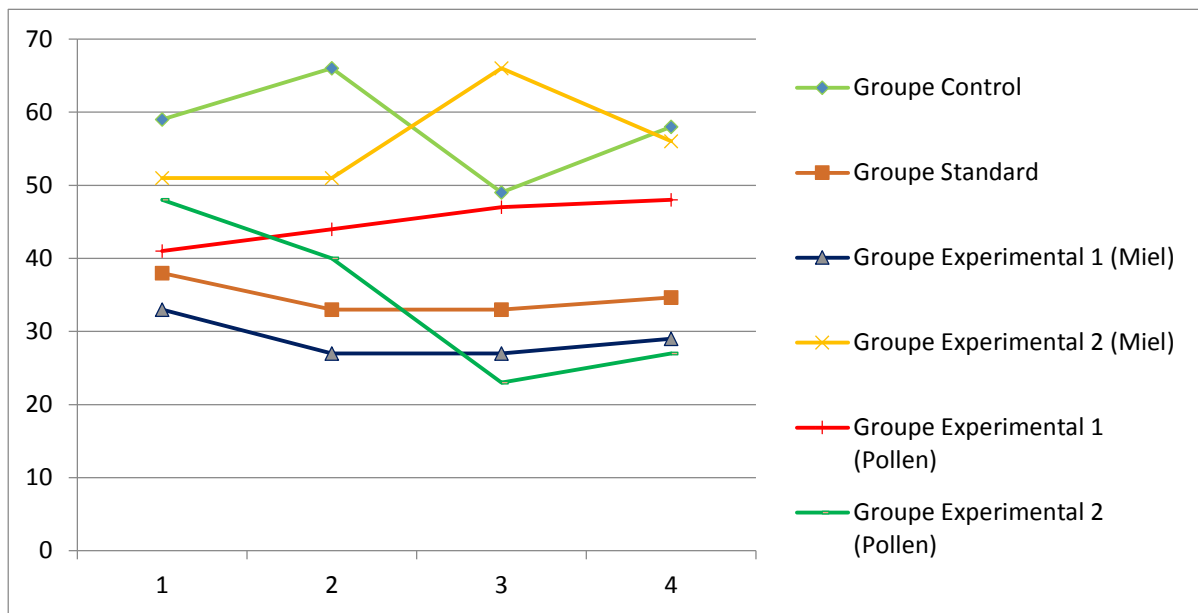


Figure 11 : Effet miel et du pollen sur la consommation d'aliment.

Dans notre expérimentation, le poids vif des souris des groupes Expérimentaux est significativement plus élevé par rapport au groupe (Contrôle). Le traitement par le miel et le pollen a augmenté la prise alimentaire chez les souris.

Cette augmentation du poids vif des souris est associée à des altérations des métabolismes glucidique, lipidique et protéique similaires à celles observées au cours de l'obésité humaine (**Kopelman, 2000**).

Il apparaît clairement que ce le traitement par le miel et le pollen induit chez les souris contrôle une meilleure capacité de rétention des protéines et des lipides, favorisant une croissance pondérale importante (**Bouanane et al., 2009**).

Dans notre expérimentation, le traitement par le miel et le pollen induit une augmentation du poids vif chez les souris. Il peut expliquer l'augmentation du poids corporel chez les souris traités par le miel et le pollen, ce qui confirme nos résultats qui sont en accord avec les travaux précédents (**Armitage et al., 2005**).

L'amélioration des poids corporels chez les souris de ces groupes pourrait être expliquée par le pouvoir du miel et du pollen à restaurer le stock en triglycérides, grâce à l'amélioration de l'insulinosécrétion et de la glycémie observée par (**Farnier, 2002; Babu et al., 2007**).

Les résultats d'évaluation de l'effet des différents traitements sur l'évolution du poids des souris montrent, une augmentation significative des poids des souris dans tous les groupes. Ces résultats vont en direction avec ceux trouvés par l'étude de (**Zerizer et al., 2008**) qui a montré une augmentation significative de poids chez des souris traités pendant 18 jours. Vu les résultats obtenus, on peut conclure une véritable relation entre le traitement par (le miel et le pollen) et le poids des souris.

Cette observation serait en accord avec ce qui a été rapporté par (**Hussein et al., 2012; Rezaei et al., 2019**) concernant l'action du miel sur le poids corporel des souris normaux.

Cette constatation est tout à fait contraire de celle de (**Maruyama et al., 2010; Varpe et al., 2012**) concernant l'action du pollen sur le poids corporel des souris normaux.

En ce qui concerne la consommation d'aliment, les résultats ne présentent aucune différence significative de consommation d'aliment dans tous les groupes, Ces résultats montrent une relation probable entre le traitement par le miel et le pollen et l'appétit des souris.

Les souris du groupe (Contrôle) ont présenté un gain de poids corporel lié à une croissance normale des animaux.

Les souris des groupe (Expérimentale: Miel 1 et 2 ; pollen 1) ont un gain de poids supérieur à celui des souris du groupe (Contrôle) (mais avec $p > 0,05$); ce qui pourrait signifier que le traitement par le miel et le pollen a augmenté légèrement la croissance des souris.

Nos résultats ont montré qu'il y a une augmentation du poids des souris dans tous les groupes, mais pas de manière significative. L'étude de (**Zerizer, 2006**) a rapporté une augmentation du poids des souris traités pendant 18 jours. Nous pouvons conclure qu'il existe une relation entre le traitement par (le miel et le pollen) et le poids de la souris.

Ces résultats sont en accord avec celles de (**Ghaderi et al., 2010 ; Ghaderi et Afshar, 2015**) concernant l'action du miel sur la consommation d'aliment des souris.

Nos résultats convergent avec ceux de (**Tohamy et al., 2014; Li et al., 2019**) concernant l'action du pollen sur la consommation d'aliment chez les souris.

Les résultats durant les jours de l'essai montrent que l'augmentation du poids corporel, indépendamment de la nature du traitement, est probablement liée à l'effet direct de Miel et de Pollen qui ont augmenté l'appétit chez les souris

L'augmentation de la consommation des nourritures sensiblement constatée durant la première période de l'expérience peut être aussi indirectement impliquée dans le ralentissement de la croissance pondérale chez les animaux traités.

Résultats

En suivant les différents groupes de l'expérience, les signes de la réaction inflammatoire sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de xylène après quelques minutes, ces signes ont atteint leur niveau maximal 15-20min suivant l'injection.

Les symptômes comportent une rougeur et un gonflement, et ces signes étaient plus importants chez le groupe contrôle (non traité) comme le montre la figure (12).

L'observation visuelle a montré clairement une douleur traduite par une hyperactivité et des démangeaisons chez tous les groupes de souris juste après l'injection du xylène, aussi il a été clair que les groupes traités par le miel et le pollen (EI, EII et E'I, E'II) ont présenté des signes modérés par rapport au groupe contrôle.

La figure (13) représente le poids de l'oreille œdémateuse par rapport à l'oreille normale chez tous les groupes expérimentaux, en effet, l'application locale de l'agent irritant (xylène) a provoqué une augmentation du volume de l'oreille inflammée en comparant avec celle normale.



Figure 12 : Représentation photographique de l'oreille droite (œdémateuse) des souris dans le modèle d'inflammation induite par le xylène

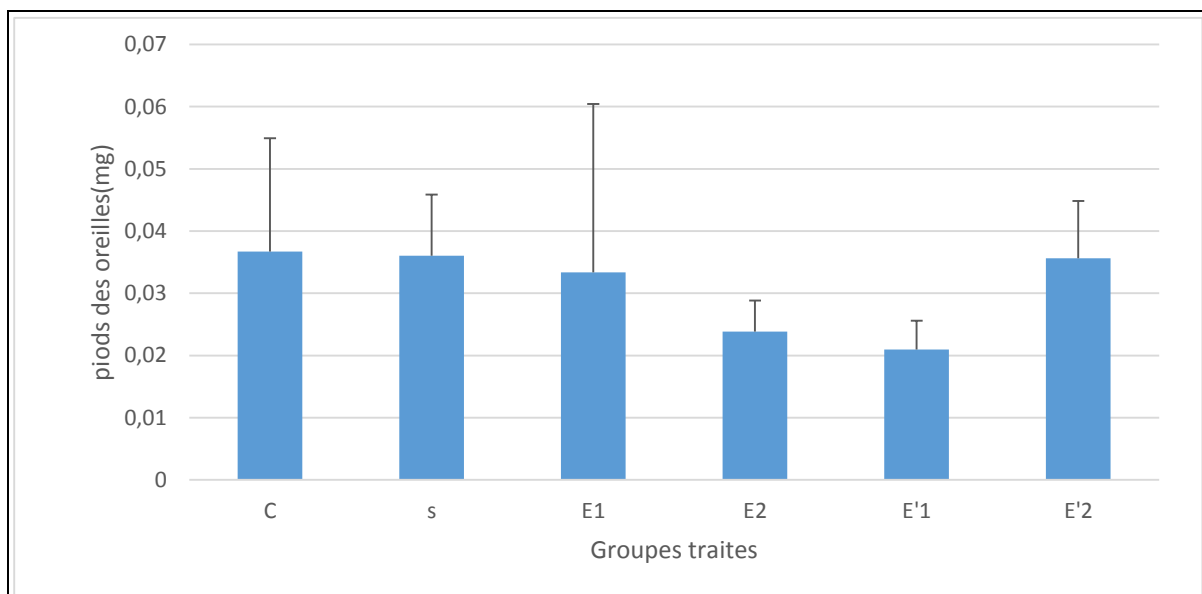


Figure 13 : Effet de l'application locale du xylène sur l'oreille de souris chez tous les groupes expérimentaux

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Écart type pour un nombre de quatre (4) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

C : groupe contrôle non traité ; **S** : groupe standard traité par Diclofénac sodique (par voie cutanée) ; **E1** : groupe expérimental 1 traité par le miel (1dose/jour/voie cutanée) ; **E2** : groupe expérimental 2 traité par le miel (1dose/jour/voie cutanée) ; **E'1** : groupe expérimental' 1 traité par le pollen (1dose/jour/voie cutanée) ; **E'2** : groupe expérimental' 2 traité par le pollen (2dose/jour/voie cutanée)

La figure (14) représente l'effet du pré-traitement en appliquant l'anti-inflammatoire de référence Diclofénac, l'effet du pré-traitement à base du miel par voie cutanée (à raison d'une application ou deux applications par jour) et l'effet du pré-traitement à base du pollen par voie cutanée (à raison d'une application ou deux applications par jour) respectivement. Les résultats ont montré l'efficacité du traitement préventif dans la réduction de la taille de l'œdème. En effet, l'administration cutanée des deux doses du miel a montré une activité plus importante par rapport à l'administration de la pommade de référence et aux autres traitements appliqués.

On constate une réduction de l'œdème de l'oreille représenté par la différence entre les diamètres des oreilles -inflammée et non inflammée- dans les quatre lots prétraités par les produits de la ruche et le standard mais de façon inégale, cette diminution est plus importante dans le groupe traité par le miel en deux applications par jour.

Les données de la figure (14) également montrent qu'après 15min de l'application du xylène tous les groupes possèdent une taille presque similaire de l'œdème. les résultats après 45min exposent l'activité anti-œdémateuse exercée par le traitement préventif par voie cutanée à base du miel et cette activité est dose dépendante, par contre dans les groupes traités par le pollen, un effet biphasique de ce produit a été marqué ce qui est traduit par un résultat contradictoire entre les deux doses appliquées.

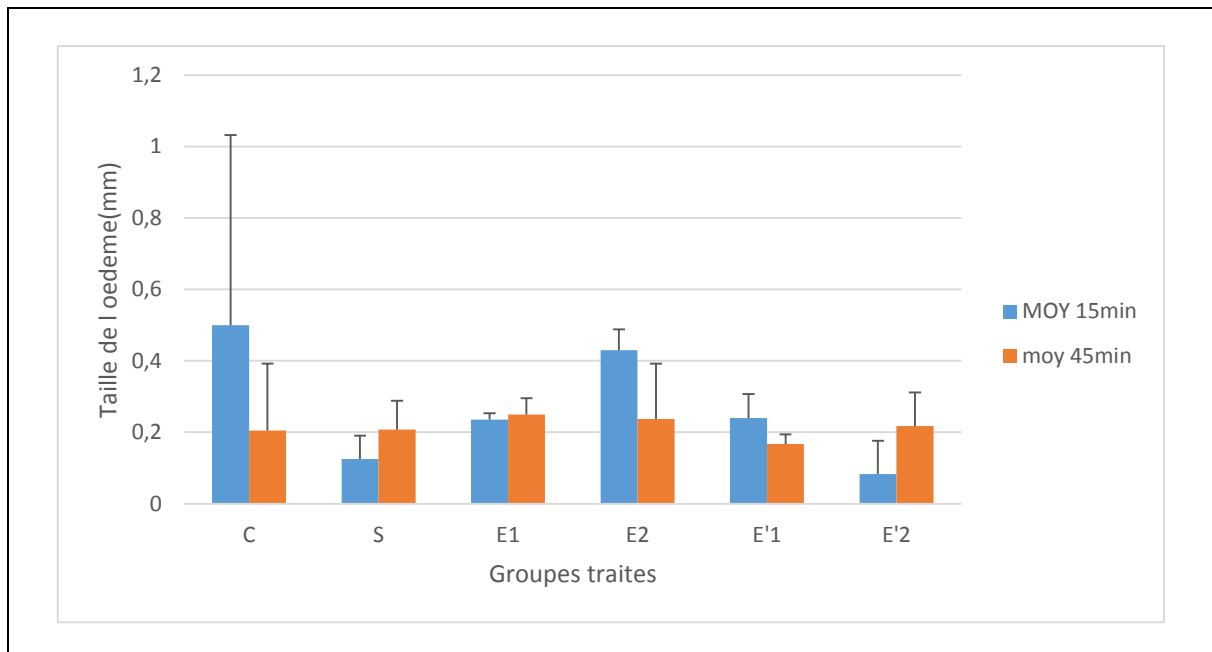


Figure 14 : Effet de l'administration cutanée de miel et de pollen sur l'œdème induit par le xylène à 15 minutes et à 45 minutes.

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de quatre (4) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

C : groupe contrôle non traité ; **S** : groupe standard traité par Diclofénac sodique (par voie cutanée) ; **E1** : groupe expérimental 1 traité par le miel (1dose/jour/voie cutanée) ; **E2** : groupe expérimental 2 traité par le miel (1dose/jour/voie cutanée) ; **E'1** : groupe expérimental' 1 traité par le pollen (1dose/jour/voie cutanée) ; **E'2** : groupe expérimental' 2 traité par le pollen (2dose/jour/voie cutanée)

A la fin de l'expérience et chez le groupe standard traité par voie cutanée, une inhibition non significative de l'augmentation de la taille de l'oreille des souris a été remarquée et a atteint seulement **1.17%** à la fin de l'expérience.

Par contre, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que le miel appliqué sur la peau en raison d'une seule application par jour ou deux applications par jour avant l'induction de l'œdème exerce une augmentation qui a atteint 9.05 et 35.08%, respectivement (figure 15).

En comparaison au groupe contrôle positif, le groupe prétraité par le pollen en raison d'une seule application semble avoir une activité anti-inflammatoire presque semblable avec celle du groupe traité par deux doses du miel.

Le taux le plus faible de l'activité anti-inflammatoire représenté par le plus faible taux du pourcentage d'inhibition de l'œdème (-49.52%) est marqué chez le groupe traité en double dose avec le pollen.

Les deux produits de la ruche appliqués comme traitement préventif révèlent un effet anti-inflammatoire meilleur à celui engendré par l'anti-inflammatoire standard. Toutefois, l'activité anti-inflammatoire quelle possède le pollen appliqué en double doses semble avoir une action inverse en aggravant l'inflammation.

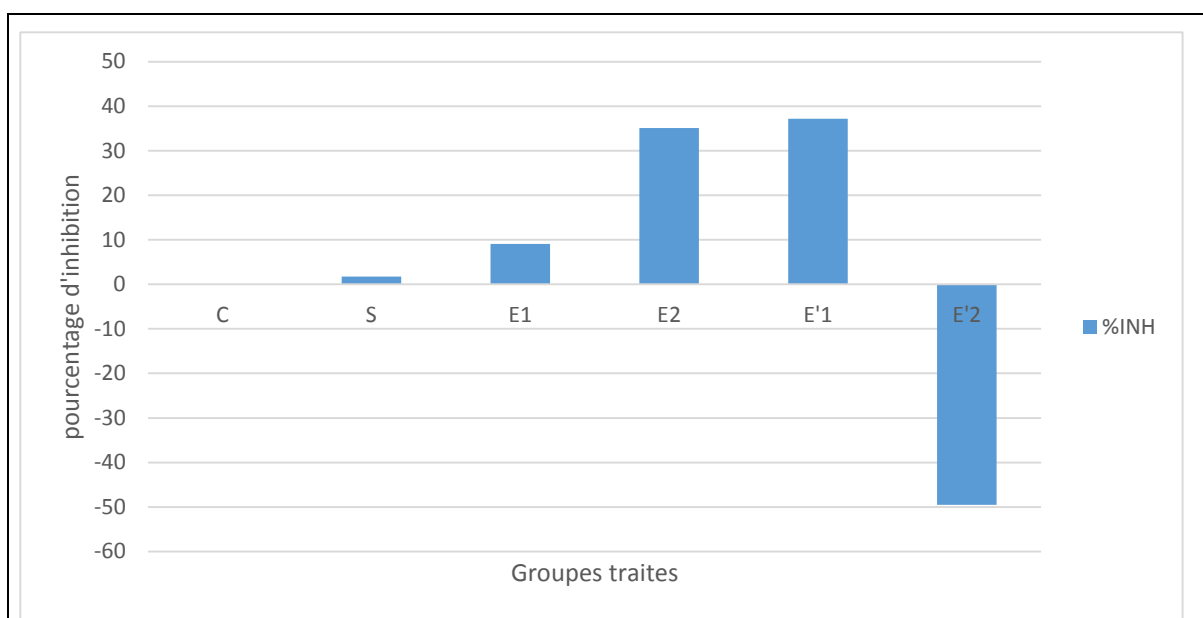


Figure 15 : Effet de l'administration cutanée du Miel et du Pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le xylène

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de quatre (4) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

C : groupe contrôle non traité ; **S** : groupe standard traité par Diclofénac sodique (par voie cutanée) ; **E1** : groupe expérimental 1 traité par le miel (1dose/jour/voie cutanée) ; **E2** : groupe expérimental 2 traité par le miel (1dose/jour/voie cutanée) ; **E'1** : groupe expérimental' 1 traité par le pollen (1dose/jour/voie cutanée) ; **E'2** : groupe expérimental' 2 traité par le pollen (2dose/jour/voie cutanée)

L'inhibition maximale (37.15%) de l'augmentation de la taille de l'œdème des animaux a été enregistrée dans le groupe traité par le pollen appliqué localement une fois par jour (**groupe E'1**), mais ce produit qui est le pollen a exercé une activité indépendante de la dose.

Il est à noter aussi que le groupe expérimental traité par le miel possède un pouvoir d'inhibition de la taille de l'œdème qui atteint son maximum (35.08%) chez le groupe traité par le pollen appliqué localement deux fois par jour (groupe E2), donc le miel a exercé une activité dépendante de la dose.

Discussion

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs et cause des effets délétères (Iwalewa et al., 2007 ; Medzhitov, 2010). La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèses de type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (corticoïdes), ce sont des médicaments largement utilisés, mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (Das et al., 2010). Dans le but de minimiser ces effets secondaires, les laboratoires développent de plus en plus de procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale ou animale.

L'inflammation aiguë de l'oreille induite par le xylène chez la souris est le modèle expérimental utilisé dans notre étude, pour évaluer l'effet anti-œdémateux et anti-inflammatoire du miel et du pollen.

Au cours du suivi des différents lots utilisés dans cette expérience, et après l'injection du xylène au niveau de l'oreille droite des souris, on a noté une augmentation du poids de l'oreille chez tous les lots. Cependant, cette augmentation du volume chez le groupe témoin (contrôle) a été plus importante que les groupes traités. Ce qui prouve bien que le xylène comme agent irritant a induit une accumulation de liquide conduisant à la formation d'un œdème qui est caractéristique de l'inflammation aiguë. L'épaisseur de l'œdème atteint son maximum 15 à 20 minutes après l'application du xylène, et le traitement soit à base du miel ou du pollen ou par l'anti-inflammatoire standard a diminué cet œdème mais d'une façon inégale.

L'application topique de xylène induit une réaction inflammatoire aiguë caractérisée par une rougeur et un gonflement, infiltration des leucocytes polynucléaires dans les tissus et la formation de l'œdème. Également, l'application de xylène favorise une augmentation de l'activité de la phospholipase A2 (PLA2). La PLA2 catalyse l'hydrolyse des phospholipides membranaires en acide arachidonique, ce dernier est impliqué dans la synthèse des

prostaglandines et leucotriènes, ce qui constitue la première étape dans la réaction inflammatoire.

Également, le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui suite à une stimulation, libèrent un nombre de médiateurs qui peuvent initier la réaction inflammatoire (Rotelli et al., 2003). Ce phénomène est connu sous le nom de l'inflammation neurogénique. La substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine sont les principaux initiateurs de l'inflammation neurogénique. Ils induisent une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins et les cellules endothéliales (Rotelli et al., 2003), comme ils peuvent activer directement les mastocytes et les autres cellules immunitaires. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénase capables de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires (**Richardson et Vasko, 2003**).

Le Diclofenac, anti-inflammatoire non stéroïdien, a été aussi testé dans l'étude et a démontré un modeste potentiel anti-inflammatoire à titre préventif. Ce médicament possède des propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Cette dernière est liée à son inhibition de la synthèse de prostaglandines et de thromboxane, en inhibant l'action des deux isoformes de l'enzyme membranaire cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), provoquant ainsi l'altération de la fonction des plaquettes, en inhibant leur agrégation (**Ahmad et al., 2013**).

Nos résultats nous feraient penser que nos produits testés inhiberait de médiateurs de l'inflammation surtout la production des prostaglandines comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Acide acétyle salicylique, l'indométacine et l'ibuprofène) utilisés comme médicaments de référence.

Dans la présente étude, nous avons constaté que le miel a pu jouer un rôle crucial dans la baisse du poids de l'œdème, soit par l'élévation du pourcentage d'inhibition et montre aussi que le miel appliqué en double doses a présenté un effet nettement meilleur, les travaux de (**Molen, 2001**) ont constaté que l'administration du miel pendant une période de 4 jours sur un modèle murin d'inflammation chronique provoque une diminution significative de la taille de l'œdème associée par une diminution de la protéine majoritaire de la phase aiguë de l'inflammation.

Nos résultats nous feraient penser que le miel inhiberait des médiateurs de l'inflammation surtout la production des prostaglandines ; comme les anti-inflammatoires non

stéroïdiens (Acide acétyle salicylique, l'indométacine et le diclofénac) utilisés comme médicaments de référence.

Plusieurs études ont prouvé que l'application du miel sur des lignées tumorales inhibait de manière largement significative la croissance tumorale chez la souris et certaines lignées cellulaires cancéreuses *in vitro* (**Bogdanov et al., 2008 ; Rzepecka-Stojko et al., 2015**). Il a été rapporté que le miel stimule la multiplication des lymphocytes T et des lymphocytes B en culture, il active aussi les polynucléaires neutrophiles, il peut stimuler également la stimulation des monocytes en culture qui libèrent les cytokines TNF- α , interleukines IL-1 et IL-6 impliquées dans l'initiation de la réponse immunitaire. En plus de la stimulation de ces leucocytes, le miel fournit un apport en sucre aux macrophages leur permettant la production de peroxyde d'hydrogène, principale composante de leur activité antibactérienne (**Bergman et al., 1983**).

En comparant l'effet anti-inflammatoire du pollen à celui du miel, le pollen dans cette étude a prouvé son activité anti-inflammatoire à une faible dose par contre cette activité a été convertie à une forte dose.

L'effet anti-inflammatoire du pollen est prouvé pour une quantité étudiée, lorsqu'il a été utilisé d'une manière excessive il a donné un effet qui s'explique par l'action biphasique du produit, cependant il existe autres travaux confirmant l'effet anti-inflammatoire du pollen avec une action dose dépendante (**Rzepecka-Stojko et al., 2015**).

**Conclusion
et
Perspectives**

Conclusion et perspectives

Cette étude qui complète celles déjà réalisées sur l'effet anti-inflammatoire de miel et pollen a montré une fois de plus que ces extraits de la ruche demeurent des constituants à activité anti-inflammatoire puissante.

Une activité anti-inflammatoire et anti-œdémateuse qui s'exprime d'une façon significative a été révélée dans les groupes des souris traités par le miel et le pollen en comparaison avec le groupe contrôle.

Notre étude a permis la mise en évidence de l'effet thérapeutique de miel et pollen sur l'inflammation chronique en comparaison avec le groupe standard et contrôle.

Notre étude démontre l'effet préventif par voie cutanée à base du miel et du pollen sur l'inflammation aiguë et le compare aux contrôle et au standard, les deux produits de la ruche testés ont confirmé leur activité anti-inflammatoire, cette activité est dose indépendante pour le groupe traité par le pollen, un effet biphasique des composants de ce produit a été marqué ce qui est traduit par un résultat opposé entre les deux doses appliquées. Nos résultats suggèrent que l'utilisation des produits de la ruche doit se baser sur des doses étudiées.

Par ailleurs, cette étude ouvre de nouvelles voies d'investigation pour ;

- Analyser la composition des produits de la ruche (miel et pollen) ;
- Déterminer le mécanisme d'action des substances à activité inhibitrice de l'inflammation ;
- Utiliser d'autres modèles expérimentaux pour confirmer l'activité anti-inflammatoire de miel et pollen et évaluer d'autres activités biologiques (antimicrobienne, anti-tumorale, antiparasitaire,...) ;
- Déterminer l'effet des produits de la ruche sur d'autres mécanismes immunitaires innée ou adaptatif (action sur les neutrophiles, action sur les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires,...).

**Références
Bibliographiques**

REFERANCE

- **Afrit N. (2022).** Etude bibliographique sur les ulcères gastriques chez les animaux. *Thèse de doctorat en vétérinaire*, 23-24.
- **Alejandra RE., Teresita G., Osvaldo JA. et al. (2003).** Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research*, 48 (6): 601–606.
- **Alexandra V., (2022).** Apithérapie : les vertus du pollen. Compte-rendu du rucher-école de Salvizinet (<http://abeilleduforez.tetraconcept.com/dossiertechniques/pratique-apicole-a-lamiellerie/les-vertus-du-pollen/>).
- **Amram ML., Benamran DA., Roth AD. (2011).** Thérapies ciblées en oncologie digestive. *Rev Med Suisse*, 7 : 1131-6.
- **Aoude M., Mousallem M., Abdo M., Youssef B., Kourie HR., and Al-Shamsi H. (2022).** Gastric cancer in the Arab World: a systematic review. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 28.7: 521-531.
- **Armitage JA., Taylor PD., Poston L. (2005).** Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of physiology*, 565(1): 3-8.
- **Babu PS., Prabuseenivansan S., Ignacimuthus S. (2007).** Cinnamaldehyde - A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1): 15-22.
- **Balas F., (2015).** Les propriétés thérapeutiques du miel et leurs domaines d’application en Médecine générale. *Thèse de doctorat en médecine, Algérie*, 11-15.
- **Benhanifia MB., Boukraâ L., Hammoudi SM., Sulaiman SA., Manivannan L., (2011).** Recent patents on topical application of honey in wound and burn management. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 5(1):81-86.
- **Benia H., et Amroune Z. (2006).** L’ulcère gastrique. *Thèse DES en Biochimie* : 2-10.
- **Bergman A., Yanai J., Weiss J., Bell D., David MP., (1983).** Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model. *American Journal of Surgery*, 145:374-376.
- **Bessaguet F., Pascal J., Desmoulière A. (2021).** L’estomac, 60(611) ; 53-56
- **Bogdanov S., Jurendic T., Sieber R., Gallmann P., Honey. (2008).** For nutrition and health. *J Am Coll Nutr*, 27(6) :677-689.
- **Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. (2018).** The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*, 12.

- **Bouanane S., Benkalfat N.B., Baba Ahmed FZ., Merzouk H., Soulimane Mokhtari N. et al., (2009).** Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clinical Science*, 116 (8): 669-680.
- **Bouhnik Y., Karsenty A., Ostrec S., Le Sonn D. (2005).** Hépatologie, gastrologie, entérologie.
- **Bournaud C., Lombard-Bohas V., Habouzit T., Carlier E., et al. (2019).** La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique, en 2019. *Médecine Nucléaire*, 43: 251–266.
- **Brézault-Bonnet C., Dominguez-Tinajero S. (2006).** Les cancers digestifs, 109-120.
- **Chevallier JM., (2010).** De la chirurgie de l'obésité à la chirurgie à visée métabolique. Expérience de quinze ans dans un service hospitalier universitaire. *Bull. Acad. Natle Méd*, 194 (1) ; 25-38.
- **Cissé C. (2021).** Aspect épidémiologique et anatomopathologique du cancer de l'estomac. *Thèse de doctorat en Médecine*, 09-17.
- **Cottet V., Bonithon-Kopp C., Faivre J. (2004).** Prévention primaire des cancers du tube digestif. *EMC-Chirurgie* ; 1 : 32–46
- **Crérange G., Huguet F., Quero L. (2016).** Radiothérapie des cancers de l'œsophage, du cardia et de l'estomac. *Cancer/Radiothérapie*; 20:161-168.
- **Cutsem EV., Sagaert X., Topal B., Haustermans K., et Prenen H. (2016).** Gastric cancer. *Lancet*, 388: 2654-2664.
- **Delchier JC., (2008).** Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. *Infection a l'Helicobacte pylori* ; 37: 519-524.
- **Descottes B., (2009).** Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 ans. *Phytothérapie*, 7(2): 112-116.
- **Dupont F., F Guignard Botanique : les familles de plantes, (2015).** books.google.com
- **Dutau G., Rancé F. (2009).** Allergies au miel et aux produits de la ruche. *Revue française; Allergologie*, 49 : 16-22.
- **Evans J, Flavin S, (2008).** Honey: a guide for healthcare professionals. *Br J Nurs*, 17(15):24-30.
- **Francois N., Chouraqui M., Babre F., Maurette P., Nouette-Gaulain K., (2012).** Fibroscopie œso-gastro-duodénale diagnostique chez l'adolescent : quand penser à l'achalasia du cardia. 31(1) : 72-75.

- **Gertsen EC., Brenkman H., Hillegersberg R., et al. (2021).** 18F-Fludeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Laparoscopy for Staging of Locally Advanced Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Dutch Cohort Study (PLASTIC). *JAMA Surg* ;156(12): 215-340.
- **Ghaderi R. et Afshar M. (2015).** Topical application of honey for treatment of skin Wound in Mice. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 29(4): 185.
- **Ghaderi R., Afshar M., Akhbarie H., Golalipour M. J., Ghaderi R., et al., (2010).** Comparison of the efficacy of honey and animal oil in accelerating healing of full thickness wound of mice skin. *The International Journal of Morphology*, 28(1), 193-8.
- **Grâce M., Roméo M., Christelle D., Aantonin NN., René BP., Paul A., Zacharie S. (2022).** Aspects Cliniques et Anatomopathologiques des Cancers Gastriques à Yaoundé de 2016 à 2020. *Cancers gastriques à Yaoundé*, 23 (5) : 69-74.
- **Haimoud SA., Allem R., Djefaland KB., Lembarki NE. (2022).** Évaluation in vitro et in vivo des activités biologiques des extraits de propolis et pollen. *Phytothérapie*, 20(1), 63-71.
- **Hennequin C., Quero L., Mineur L., (2008).** Cancer de l'estomac : doses et volumes-sibles. *Cancer/Radiothérapie*, 12 : 659–662.
- **Hoyet C. (2005).**Le miel : De la source à la thérapeutique [Mémoire]. Nancy : Université de Poincare.
- **Hussein SZ., Mohd Yusoff K., Makpol S., Mohd Yusof YA. (2012).** Gelam honey inhibits the production of proinflammatory, mediators NO, PGE2, TNF- α , and IL-6 in carrageenan-induced acute paw edema in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, no pages.
- **Jamel S., Markar SR., Malietzis G., Acharya A., Athanasiou T., Hanna GB. (2018).** Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric cancer*, 21(1):10-18.
- **Jonard L., Banh L., Pressac M., Just J., Bahuau M. (2006).** Les défensines en physiopathologie humaines. *Revue générale et analyse prospective IBS*, 21 (6) : 342-347.
- **Kirkiacharion S. (2010).** Guide de chimie médicinale et médicaments. *Paris : Lavoisier*, 83.
- **Kopelman PG. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature*, 404 (6778) : 635-643.

- **Layke J., Lopez P., (2004).** Gastric cancer: Diagnosis and Treatment Options. 69(5):1133-1141.
- **Leguerrier A. (1991).** ABDOMEN Nouvelle nomenclature ; 2 : 76.
- **Li Q., Sun M., Wan Z., Liang J., Betti M., et al., (2019).** Bee pollen extracts modulate serum metabolism in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice with anti-inflammatory effects. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(28), 7855-7868.
- **Lobreau-Callen D., Clement MC. et Marmion V. (2000).** Les miels. Les Techniques de l'Ingénieur, *traité agroalimentaire*, 7000: 1-20.
- **Makhlouf F., Benharoune S. (2020).** L'ulcère gastroduodéal : Aspect épidémiologique dans la région de Guelma. *Thèse de Master en Immunologie Appliquée, Algérie*, 12-14.
- **Manaa S., Hachrouf K., Attallah C. (2021).** Etude comparative du traitement de l'ulcère gastroduodéal entre médecine moderne et traditionnelle. *Thèse De Master En Chimie Pharmaceutique*, 09.
- **Marion T. (2017).** Le pollen apicole : ses propriétés et ses utilisations thérapeutiques. *Sciences pharmaceutiques*. hal-01931932.
- **Maruyama H., Sakamoto T., Araki Y., Hara H. (2010).** Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *Cistus* sp. of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. *BMC Complementary and alternative medicine*, 10(1), 1-11.
- **Merah M., Bensaci Bachagha M., Boudershem A., (2010).** Etude de l'effet antimicrobien de trois échantillons de miel naturel récoltés sur le territoire algérien [Mémoire]. Ouargla : Université de Ouargla.
- **Mineur L., Jaegle E., Pointreau Y., Denis F. (2010).** Cancer de l'estomac ; 14 : 84-93
- **Mineura L., Jaeglea E., Pointreaub Y., Denisc F. (2010).** Cancer de l'estomac, *Cancer/Radiothérapie*, 84-93.
- **Molina V., Ledon T., Ravelo Y. (2016).** Effects of D-002 (Beeswax Alcohols) on Concentrations of Prostaglandin E2 in Rat Gastric Mucosa. *Insight Journal of Research in Pharmacy*, 1: 1.
- **Mutter D., et Marescaux J. (2001).** Gastrectomies pour cancer : principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages. *Elsevier SAS* , 8.
- **Nagy TA., Frey MR., Yan F., et al. (2009).** *Helicobacter pylori* regulates cellular migration and apoptosis by activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *J. Infect. Dis* ; 199(5) :641–651.

- **Nezha T., Asmaa N., Zineb B., Nadia B., Hassan J., Souha S, et al. (2017).** Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales «GIST» état des lieux et actualités à travers notre expérience portant sur 54 cas et une *Revue de littérature*, 27: 165.
- **Quéro L., Guimbaud R. (2018).** Place de la chimiothérapie et de la chimio radiothérapie dans le cancer de l'estomac localement évolué. *Cancer/Radiothérapie*, 22 : 546-551.
- **Rezaei N., Eftekhari MH., Tanideh N., Mokhtari M., Bagheri Z. (2019).** Comparison of antioxidant and anti-inflammatory effects of honey and spirulina platensis with sulfasalazine and mesalazine on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Galen Medical Journal*, 8:1095.
- **Richardson JD., Vasko MR. (2002).** Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation. *Perspectives in Pharmacology*, 302, 839–845.
- **Rickesha L., Christina E., Stevenson. (2019).** Anatomy and Physiology of the Stomach. *Journals & Books*, 1: 634-646.
- **Rossant A. (2011).** Le miel : un composé complexe aux propriétés surprenantes [Mémoire]. Limoges : Université de Limoges.
- **Silbernagl S., Despopoulos A., Silbernagl S., Despopoulos A. (2008).** Digestion. *Atlas de poche de physiologie*, 4 : 228-267.
- **Smyth EC., Nilsson M., Grabsch HI., van Grieken NC., Lordick F. (2020).** Gastric cancer. *Lancet*, 396(10251):635-648.
- **Song-Ze D., Joanna B. (2010).** Helicobacter pylori infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol*, 6(5): 851–862.
- **Stevens A., et Lowe J. (2006).** Histologie humaine. Paris : Elsevier, 3: 222.
- **Tabassam FH., Graham DY., Yamaoka Y.,(2009).** Helicobacter pylori activate epidermal growth factor receptor- and phosphatidylinositol 3-OH kinase-dependent AKT and glycogen synthase kinase 3 β phosphorylation. *Cell. Microbiol*, 11(1):70–82.
- **Tohamy AA., Abdella EM., Ahmed RR., Ahmed YK. (2014).** Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology*, 66 : 283-297.
- **Touchefeu Y. (2019),** Traitements adjuvants des cancers de l'estomac et de l'œsophage. *La Lettre du Cancérologue* ; XXVIII : 289-290.
- **Tournigand C., Marchal F. (2021).** Cancérologie : 222-223
- **Varon C., et Mégraud F, (2013).** Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Revue Francophone Des Laboratoires*, (456) : 67-76.

- **Varpe SS., Juvekar AR., Bidikar MP., Juvekar PR. (2012).** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Typha angustifolia* pollen grains extracts in experimental animals. *Indian journal of pharmacology*, 44(6) : 788.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. *Thèse de doctorat d'Etat en Physiologie animale, Algérie* : 33-34.
- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., Hamdi R. Heikal O. (2008).**Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in Algeria people. *Bulletin of the National Research Centre, Cairo, Egypte*, 33(5) : 481-493.

Résumés

Résumé

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène ou endogène dont le but est d'éliminer l'agent pathogène, réparer les lésions tissulaires et favoriser le retour à l'homéostasie.

Ce travail repose sur une étude expérimentale dont le but est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des produits de la ruche le miel et le pollen, l'effet anti-inflammatoire a été étudié sur un modèle murin d'inflammation chronique in vivo consistant à appliquer localement la préparation et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofénac) pendant une période de 4 jours.

Le modèle d'inflammation chronique utilisé consiste à induire l'inflammation au niveau d'oreille droite de la souris par l'xylène. Nos résultats montrent que le miel et le pollen appliqué par voie cutanée inhibe l'œdème de l'oreille induite l'xylène.

De plus, l'étude a pu montrer que les groupes traités par ces produits ont présenté des signes modérés par rapport au groupe non traité et cet effet est révélé par la diminution de la taille de l'œdème, et l'augmentation du pourcentage d'inhibition.

En conclusion, cette préparation d'origine végétale et animale possède un effet anti-inflammatoire et anti-œdémateux sur l'inflammation chronique, ces résultats préliminaires constituent une base scientifique qui justifie l'indication thérapeutique traditionnelle de ces produits.

Mots clés : Inflammation, miel, pollen et activité anti-inflammatoire.

Abstract

Inflammation is a process of immune defense of the body in response to an aggression of exogenous or endogenous origin whose purpose is to eliminate the pathogen, repair tissue damage and promote the return to homeostasis.

This work is based on an experimental study whose purpose is to evaluate the anti-inflammatory activity of the products of the honey hive and pollen, the anti-inflammatory effect was studied on a mouse model of chronic inflammation *in vivo* consisting of locally applying the preparation and the reference anti-inflammatory treatment (Diclofenac) for a period of 4 days.

The chronic inflammation model used consists in inducing inflammation in the right ear of the mouse by xylene. Our results show that honey and pollen applied dermally inhibits xylene-induced ear edema.

In addition, the study was able to show that the groups treated with these products showed moderate signs compared to the untreated group and this effect is revealed by the decrease in the size of the edema, and the increase in the percentage of inhibition.

In conclusion, this preparation of plant and animal origin has an anti-inflammatory and anti-edematous effect on chronic inflammation, these preliminary results constitute a scientific basis that justifies the traditional therapeutic indication of these products.

Key words: Inflammation, honey, pollen and anti-inflammatory activity.

ملخص

الالتهاب هو عملية دفاع مناعي للجسم استجابة لعدوان من أصل خارجي أو داخلي يهدف إلى القضاء على العامل الممرض وإصلاح تلف الأنسجة وتعزيز العودة إلى التوازن.

يعتمد هذا العمل على دراسة تجريبية تهدف إلى تقييم النشاط المضاد للالتهابات لمنتجات خلية العسل وحبوب اللقاح ، وقد تمت دراسة التأثير المضاد للالتهابات على نموذج فئران للالتهاب المزمن في الجسم الحي يتكون من تطبيق المستحضر محليا والعلاج المرجعي المضاد للالتهابات (ديكلوفيناك) لمدة 4 أيام.

يتكون نموذج الالتهاب المزمن المستخدم من إحداث التهاب في الأذن اليمنى للفأر بواسطة الكزيلان. تظهر نتائجنا أن العسل وحبوب اللقاح المطبقة عن طريق الجلد تمنع وذمة الأذن التي يسببها الكزيلان.

بالإضافة إلى ذلك ، تمكنت الدراسة من إظهار أن المجموعات التي عولجت بهذه المنتجات أظهرت علامات معتدلة مقارنة بالمجموعة غير المعالجة ويتضح هذا التأثير من خلال انخفاض حجم الانتفاخ ، وزيادة نسبة التثبيط.

في الختام، هذا المستحضر من أصل نباتي وحيواني له تأثير مضاد للالتهابات ومضاد للوذمة على الالتهاب المزمن، وتشكل هذه النتائج الأولية أساسا علميا يبرر الإشارة العلاجية التقليدية لهذه المنتجات.

الكلمات المفتاحية: الالتهاب، العسل، حبوب اللقاح والنشاط المضاد للالتهابات.

Année universitaire : 2022-2023

**Présenté par : Megharzi Selsabil
Boukhentach Nidhal**

Cancer de l'estomac : Propriétés anti-inflammatoires du miel et du pollen sur un modèle murin d'inflammation aiguë

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

Résumé

L'inflammation est un processus de défense immunitaire de l'organisme en réponse à une agression d'origine exogène ou endogène dont le but est d'éliminer l'agent pathogène, réparer les lésions tissulaires et favoriser le retour à l'homéostasie.

Ce travail repose sur une étude expérimentale dont le but est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des produits de la ruche le miel et le pollen, l'effet anti-inflammatoire a été étudié sur un modèle murin d'inflammation chronique in vivo consistant à appliquer localement la préparation et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofénac) pendant une période de 4 jours.

Le modèle d'inflammation chronique utilisé consiste à induire l'inflammation au niveau d'oreille droite de la souris par l'xylène. Nos résultats montrent que le miel et le pollen appliqué par voie cutanée inhibe l'œdème de l'oreille induite l'xylène.

De plus, l'étude a pu montrer que les groupes traités par ces produits ont présenté des signes modérés par rapport au groupe non traité et cet effet est révélé par la diminution de la taille de l'œdème, et l'augmentation du pourcentage d'inhibition.

En conclusion, cette préparation d'origine végétale et animale possède un effet anti-inflammatoire et anti-œdémateux sur l'inflammation chronique, ces résultats préliminaires constituent une base scientifique qui justifie l'indication thérapeutique traditionnelle de ces produits.

Mots-clefs : Inflammation, Miel, Pollen, Anti-inflammatoire, Œdème.

Laboratoire de recherche : Animalerie de l'université des Frères Mentouri-Constantine1.

Président du jury : MESSAOUDI Saber (Maitre-assistant classe A-UFMC1).
Encadrant : MECHATI Chahinez (Maitre-assistante classe A -UFMC1).
Examineur : Mme ARIBI Boutheyna (Maitre de conférences classe B - UFMC1).