



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des frères mentouri constantine  
Facultés des sciences de la nature et de la vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département biologie animale

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

Intitulé :

**Etude de l'effet protecteur de l'extrait aqueux de  
*Teucrium polium* contre la formation des foyers de  
cryptes aberrantes chez le rat**

Présenté et soutenu par :

Le : 25/07/2019

*BENCHOUIA kahina*

*REMMACHE kenza*

Jury d'évaluation :

*Président du jury:* MESSAOUDI saber (MAA) (UFM1)

*Rapporteur:* RAHMOUNE Houria (MAA) (UFM1)

*Examinatrice:* MECHATI Chahinez (MAA) (UFM1)

Année universitaire

2018-2019

# *Remerciements*

---

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et Miséricordieux, qui nous donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Madame : **RAHMOUNE HOURIA**, son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions. Toute ma gratitude à nos familles et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles. Enfin, Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# *Dédicace*

---

*Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte, tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche.*

*Tout d'abord, à mes chers parents pour leurs sacrifices et leur éducation, pour leur soutien moral et matériel pendant toute ma vie. Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde.*

*A mes chers frères, mes chères sœurs et leurs enfants.*

*Et Je dédie mon travail à mon cher mari \* **Lattoui Yazid** \* qui m'a aidé et qui m'a soutenue à mes côtés*

*A toute ma famille, mes amis et mes collègues.*

*A ma directrice de recherche Mme : **RAHMOUNE***

*A tous mes professeurs de l'université des Frères  
**Mentouri Constantine.***

---

*Kahina*

# *Dédicace*

---

*Je tiens à dédier ce mémoire :*

*A ma très chère mère et à mon cher père, en témoignage et en gratitude de leurs dévouement, de leur soutien permanent durant toutes mes années d'étude, leurs sacrifices illimités, leur réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et pour me voir atteindre ce but.*

*A ceux qui sont la source de mon inspiration et mon courage, à qui je dois de l'amour et de la reconnaissance*

*A mes chères sœurs et mon cher frère*

*A mon cher mari\* Adjtiou Abderahim\* qui a supporté mes sauts d'humeur et qui m'a donné du soutien et a travaillé pour fournir tout ce dont j'avais besoin pour terminer ce travail*

*A toute ma famille et mes amis (es)*

*A ma directrice de recherche Mme : Rahmoune*

---

*Kenza*

# *Liste des abréviations*

---

- APC** : adenomatous polyposis coli.
- CCR** : cancer colorectal.
- CIN** : L'instabilité chromosomique.
- DMH**: 1,2diméthylhydrazine.
- DNA** : acide désoxyribonucléique.
- FCA** : Foyers de cryptes aberrants.
- HAS**: Haute Autorité de Santé.
- HE**: Hématéine-Eosine.
- HNPCC**: hereditary non- polyposisMMR.
- LOH** : Loss of Heterozygoty.
- MAPK**: mitogen-activated protein kinase.
- MLH1**: MutL homolog 1.
- MSH2, 6**: Muts protien homolog 2, 6.
- MSI**: microsatellite instability.
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- PAF** : Polypose Adénomateuse Familiale.
- PMS2**: postmeiotic segregation.
- RAS** : Relative Allele Signal ou Relative Allele Strength.
- RER**: Réplication Error.
- TGF $\beta$** : transforming growth factor  $\beta$ .
- TP**: Teucrium polium.
- WNT**: Wingless-type MMTV integration site family member.

# *Liste des tableaux*

---

<b>Tableau 01:</b> Variation du poids corporel et du gain de poids chez les rats témoins et traités.....	28
<b>Tableau 02:</b> Effet de l'extrait aqueux de <i>Teucrium polium</i> sur l'induction des FCA (Foyer de Cryptes Aberrantes) chez les rats traités par le DMH.....	30
<b>Tableau 03:</b> Effet de l'extrait aqueux de <i>Teucrium polium</i> sur la multiplicité des cryptes induite par le DMH chez les rats.....	31

# Liste des figures

---

<b>Figure 01 :</b> Disposition générale de l'appareil digestif .....	03
<b>Figure 02 :</b> Représentation schématique du colon humain.....	05
<b>Figure 03 :</b> Représentation schématique des différentes couches du côlon humain.....	07
<b>Figure 04 :</b> séquences d'évolution d'un adénome en cancer.	
<b>Figure 05 :</b> Evolution multiphasique d'une crypte normale en adénocarcinome et mutations associées à chaque étape.....	11
<b>Figure 06 :</b> Aspect morphologique de <i>Teucrium polium</i> L.....	16
<b>Figure 07 :</b> (A) Photo des parties aériennes de la plante <i>T. polium</i> , (B) séchage à l'air, (C) broyage et tamisage.....	20
<b>Figure 08:</b> étapes de la préparation de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> .....	21
<b>Figure 09 :</b> (1) injection intra péritonéale des rats par le DMH Lot 2 et Lot 3.....	22
(2) administration de l'extrait par gavage Lot 3.	
<b>Figure 10 :</b> Mise en évidence du côlon après anesthésie et dissection du rat.....	23
<b>Figure 11 :</b> Lavage et la fixation dans du formol 10%.....	23
<b>Figure 12 :</b> Photographies de muqueuses coliques avant et après coloration.....	25
<b>Figure 13:</b> Variation du poids corporel initial et final en grammes chez les rats témoins et traités.....	29
<b>Figure 14:</b> Effet de l'extrait de la plante (TP) sur l'induction FCA (Foyer de Cryptes Aberrantes) chez les rats traités par le DMH.....	30
<b>Figure 15:</b> Effet de l'extrait aqueux de <i>Teucrium polium</i> sur la multiplicité des cryptes induite par le DMH chez les rats.....	31
<b>Figure 16 :</b> Muqueuses coliques de rats témoins (A), et traités par le DMH (B, C, D, E), montrant des foyers de cryptes aberrantes FCA observées au microscope optique (x10), après coloration au bleu de méthylène.....	32

<b>Figure 17 :</b> Coupe histologique illustrant une muqueuse colique saine d'un rat témoin Gx10.....	33
<b>Figure 18:</b> Coupes histologique de muqueuses coliques des rats traités par le carcinogène (DMH) Gx10.....	34
<b>Figure 19 :</b> Coupes histologique de muqueuses coliques des rats traités par le carcinogène DMH+ l'extrait algal Gx10.....	34



# SOMMAIRE

**Abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction**..... 1

## **La partie théorique**

### **CHAPITRE I : anatomie et physiologie du tube digestif**

1 - Généralités sur le tube digestif.....	3
1-1-Structure générale du tube digestif .....	3
2- Le côlon physiologique.....	4
2-1-Définition.....	4
2-2-Rappel anatomique.....	4
2-2-1 Le cæcum.....	4
2-2-2 Le côlon ascendant.....	4
2-2-3 Le côlon transverse.....	4
2-2-4 Le côlon descendant.....	4
2-2-5 Le côlon sigmoïde.....	4
2-2-6 L'appendice.....	5
2-2-7Le rectum.....	5
2-3 Histologie du côlon.....	6
2-3-1 La muqueuse.....	6
2-3-2 La sous muqueuse.....	6

2-3-3 La musculuse.....	6
2-3-4 La séreuse.....	6
2-4 La physiologie du côlon.....	8
2-5 Les cryptes de Lieberkühn.....	8

## **CHAPITRE II: cancer colique**

1- Définition du cancer colique.....	9
2- Epidémiologie.....	9
3- La cancérogenèse.....	10
➤ l'initiation.....	10
➤ lapromotion.....	10
➤ la progression.....	10
4- Histoire naturelle du cancer colorectal.....	10
4-1-Foyer de cryptes aberrant (FCA).....	10
4-2-Adénomes.....	11
4-3-Adénocarcinome in situ.....	11
5- Principaux mécanismes de cancérogenèse colorectale.....	12
5-1- Instabilité chromosomique.....	12
5-2- Instabilité microsatellite.....	12
5-3- Hyérméthylation de l' ADN (phénotype CIMP).....	13
5-4- Les voies de signalisation.....	13
6- Les facteurs de risque.....	13
6-1- Age et sexe.....	13
6-2- Facteurs héréditaires et génétiques.....	13
6-3- Facteurs alimentaires.....	14

6-4- La viande rouge.....	14
6-5- Obésité et calories.....	14
6-6- Alcool et tabac.....	14
7- Symptômes.....	15

### **CHAPITRE III : Teucrium polium**

1- Présentation de la plante.....	16
1-2- Nom commun.....	17
1-3- Systématique.....	17
2- Données pharmacologiques.....	17
2-1- Anti-nociceptive, antispasmodique.....	17
2-2-Antidiabétique.....	18
2-3-Antifongique.....	18
2-4- Antipyrétique, Antimicrobien.....	18
2-5- Cytotoxique.....	19

### **Partie pratique**

I. Matériels et méthodes.....	20
1- Matériels biologiques.....	20
1-1- Élevage des animaux.....	20
1-2- Matériel végétal .....	20
2- Méthodes.....	21
2-1- Préparation de l'extrait.....	21
2-2- Application des traitements.....	21
2-2-1-Induction des lésions précancéreuses ou FCA .....	21
2-2-2-Traitement des rats.....	21

3- Dissection et prélèvement des colons.....	23
3-1- Coloration et comptage des ACF (aberrant crypt foci).....	24
3-2- Critères de sélection des FCA par rapport aux cryptes normales ...	24
4- Etude histologique.....	25
4-1-Fixation.....	25
4-2- Déshydratation.....	26
4-3- Inclusion et réalisation des blocs.....	26
4-5-Confection des coupes.....	26
4-6- Coloration et montage.....	27
4-6- Analyse statistique des résultats .....	27
<b>Résultats</b> .....	28
1- Influence du traitement sur la croissance corporelle .....	28
2- Effet de différents traitements sur l'induction et la multiplicité des lésions précancéreuses ACF (foyer de cryptes aberrantes) chez le rat.....	29
2-1- Effet de l'extrait aqueux de <i>T p</i> sur l'induction des lésions pré-néoplasiques induites par le DMH.....	29
2-2- Effet de l'extrait aqueux de <i>T p</i> sur la multiplicité des cryptes induite par le DMH chez le rat.....	30
2-3- Effet du carcinogène sur la muqueuse colique.....	32
2-4- Effet du traitement sur la structure histologique .....	33
<b>Discussion</b> .....	35
1. Effet du traitement sur le poids corporel des rats.....	35
2. Evaluation de l'efficacité du traitement sur la muqueuse colique .....	36
2.1. Effet sur le nombre total des FCA et la multiplicité .....	36
2.2. L'effet sur la structure histologique de la muqueuse colique.....	37
<b>Conclusion</b> .....	38

## Les références

# INTRODUCTION

Le cancer colorectal représente, par sa fréquence, le troisième cancer chez l'homme et le deuxième chez la femme. Sa fréquence augmente après 45 ans. Il est découvert dans 73 % des cas au niveau du côlon et de la région recto-sigmoïdienne, et dans 27 % des cas dans le rectum. L'âge médian du diagnostic est de 72 ans chez l'homme et de 75 ans chez la femme (**Globocan, 2008; Iarc, 2012**).

En Algérie, le cancer colorectal est classé en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie, chez l'homme et le cancer du sein et du col utérus, chez la femme (**Bouزيد, 2013**).

Le développement du CCR est associé à plusieurs facteurs, y compris le mode de vie (consommation élevée d'alcool, viandes rouges, alimentation riche en graisses et pauvre en fibres, tabagisme, manque d'exercice physique), vieillissement, obésité, diabète, maladies intestinales inflammatoires, antécédents familiaux et certains syndromes génétiques (**Afrin et al., 2016**).

Des études épidémiologiques ont démontré que le développement sporadique du cancer du côlon est étroitement lié aux habitudes alimentaires et aux changements de mode de vie représentant environ 85% de tous les cas de CCR (**Vasen et al., 2015**).

Cependant, l'incidence du CCR peut être considérablement réduite par une alimentation saine (**Vainio & Weiderpass, 2006**) riche en fruits, légumes, grains et céréales contenant de nombreux composants, y compris les fibres alimentaires, les vitamines et les produits phyto-chimiques bioactifs qui affectent le développement du cancer (**Derry et al., 2013**).

En effet, le CCR représente un modèle classique de cancérogenèse multi-étape, caractérisée par l'apparition d'altérations génétiques successives qui sont responsables de la transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse, selon la séquence adénome avec dysplasie, carcinome in situ, carcinome infiltrant (**Fearon ER et Vogelstein B, 1990**).

De plus, le traitement du cancer colorectal repose sur la résection chirurgicale de la tumeur primaire ainsi que des nœuds lymphatiques de la région. Cette chirurgie peut être associée à la chimiothérapie et à la radiothérapie selon le stade et la localisation des tumeurs **(Hansen et al, 2012)**.

Depuis des milliers d'années, l'homme utilise les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner des maladies **(Sanago, 2006)**. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2003), environ 65-80% de la population mondiale à recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne **(Ma et al., 1997)**.

Ces plantes médicinales renferment de nombreux principes actifs où certains sont issus du métabolisme secondaire. Les plantes produisent déjà 70% de nos médicaments, déjà environ 170 000 molécules bioactives ont été identifiées à partir de plantes **(Chaabi, 2008)**.

Actuellement, en plus des médicaments anti-tumoraux utilisés dans les schémas de chimiothérapie, il existe un intérêt croissant pour les composés bioactifs dérivés des plantes qui pourraient jouer un rôle dans la gestion ou la prévention du cancer ou l'amélioration de la sensibilité à la chimiothérapie **(Stoner & Mukhtar, 1995)**.

Les plantes de la famille Lamiaceae sont très connues dans la pharmacopée traditionnelle africaine, dont ils sont utilisés comme diurétique, anti-syphilitique, anti-diarrhéique, cicatrisant, antiseptique et dans le traitement de nombreuses affections telles que les problèmes intestinaux ou encore le météorisme (ballonnement du ventre, dû à des gaz)**(Hammoudi, 2015)**.

Dans ce contexte s'inscrit ce présent travail dont l'objectif essentiel consiste à l'étude de l'effet chimio-préventif de l'extrait aqueux d'une plante de la famille Lamiaceae (teucrium polium), appelée couramment Khayata, sur un modèle de carcinogénèse colique induit par le DMH (un carcinogène) chez le rat.

Dans cette étude, nous avons éprouvé également d'évaluer, *in vivo* l'effet de l'extrait sur la formation et l'évolution des lésions pré-néoplasiques : les foyers de cryptes aberrantes ou FCA, dans la muqueuse colique.



*PARTIE*

*THEORIQUE*

**CHAPITRE I :**  
*Anatomie et  
physiologie du tube*



## 1. Généralités sur le tube digestif

Le tube digestif constitue avec les glandes annexes (les glandes salivaires, le foie, vésicule biliaire, pancréas) l'appareil digestif. Il s'étale sur une longueur de 4,5 m chez l'individu adulte, avec des parois musculaires tapissés d'un épithélium, et fermé de chaque extrémité par un sphincter (la bouche, l'anus) (Dadoune *et al.*, 1990 ; Sherwood, 2006 ; Silverthorn *et al.*, 2007 ; Marieb, 2008).

### 1-1 Structure générale du tube digestif :

Sur le **plan anatomique**, il comprend plusieurs segments:

- ✓ L'œsophage.
- ✓ L'estomac.
- ✓ L'intestin grêle avec le duodénum, le jéjuno-iléon.
- ✓ Le gros intestin, avec le caecum, l'appendice iléo-caecal, le colon (ascendant, transverse, descendant, sigmoïde).
- ✓ Le rectum.
- ✓ Le canal anal. (*Figure 01*)
- ✓ le tube digestif s'étend de la bouche à l'anus. (Adapté de Terese Winslow, 2005)

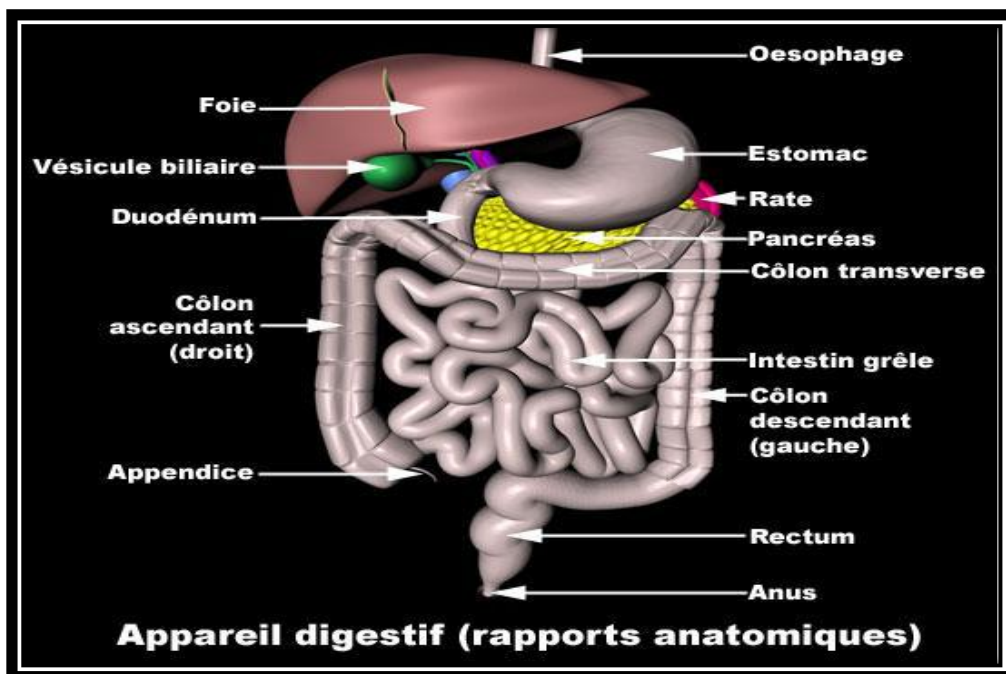


Figure 1 : Disposition générale de l'appareil digestif (Paul delamarche, et al ,2002).

## **2- Le côlon physiologique**

### **2.1. Définition**

Le gros intestin ou le côlon, encadre l'intestin grêle en bordure de la cavité abdominale depuis la jonction iléocœcale jusqu'au rectum, sur une longueur d'environ 1,30 m jusqu'à 1,5 m . Son diamètre est de 7 cm au niveau du cæcum

### **2.2. Rappel anatomique**

Le gros intestin comprend plusieurs portions distinctes (figure02), qui sont :

#### **2.2.1- Le cæcum**

Il correspond à la première partie du côlon, fais suite à l'iléon dernière partie de l'intestin grêle. Le cæcum est situé dans la fosse iliaque droite au niveau du bas de l'abdomen et l'arrière de la paroi abdominale antérieure. Il absorbe l'eau et les électrolytes

#### **2.2.2-Le côlon ascendant**

Monte du côté droit de la cavité abdominale, puis décrit un angle droit, pour constituer le côlon transverse. Il remonte le chyme vers le haut

#### **2.2.3- Le côlon transverse**

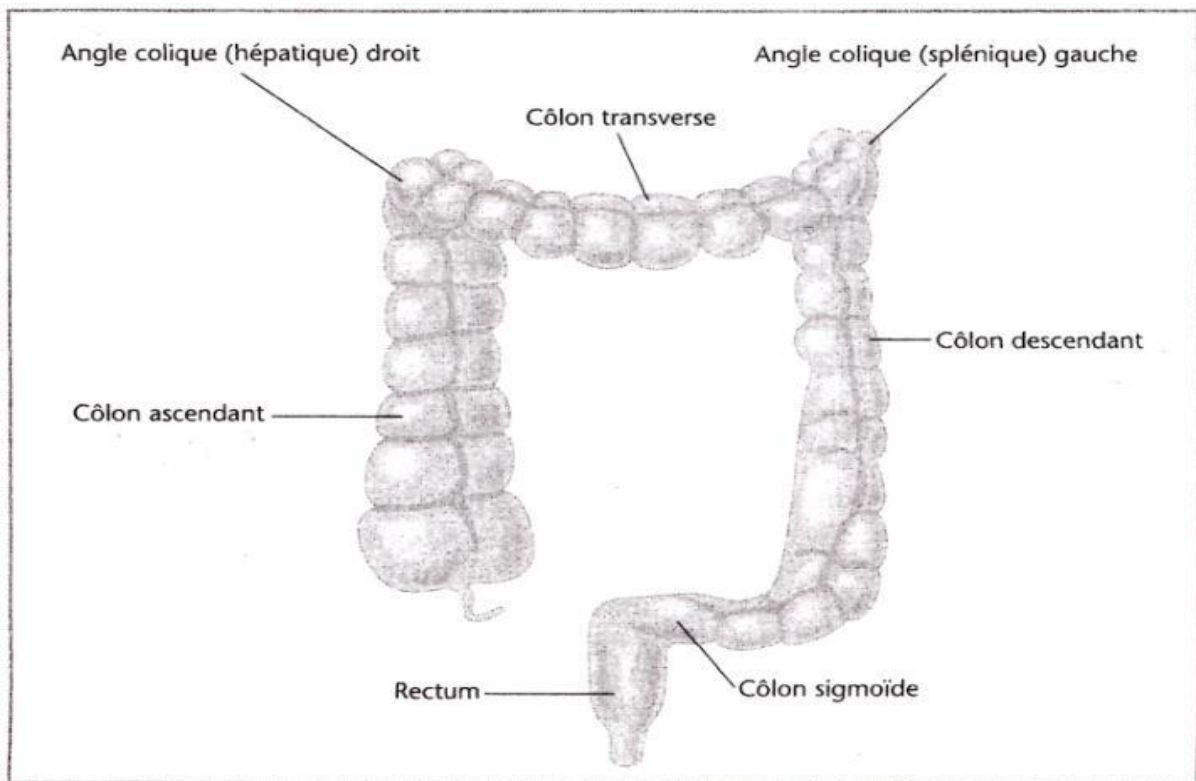
Transverse la cavité abdominale horizontalement, il tourne de nouveau à la courbure colique gauche pour constituer le côlon descendant

#### **2.2.4- Le côlon descendant**

Qui descend le long du côté gauche de l'abdomen, il déplace les aliments vers le bas

#### **2.2.5- Le côlon sigmoïde**

La partie terminale du côlon descendant est sous forme de « S ». En arrivant dans le bassin, il se lie au rectum et au canal anal (**Dadoune *et al.*, 1990 ; Fawcett et Jensch, 2002 ; Sherwood, 2006 ; Silverthorn, 2007 ; Marieb, 2008**).



**Figure 02 : représentation schématique du colon humain. (Gallot, D. 2006).**

### **2.2.6- L'appendice**

C'est un diverticule cylindrique, il naît de l'extrémité borgne du cæcum à 1 cm environ sous la terminaison de l'iléon et à 2 à 8 cm de long et 0,5 cm de diamètre (Figure04). L'appendice est caractérisé par une muqueuse dont le chorion est rempli de follicules lymphoïdes qui peuvent largement déborder dans la sous-muqueuse en interrompant la continuité de la couche musculaire muqueuse. Avec l'âge, le nombre de ces follicules diminue (Dadoune *et al.*, 1990 ; Fawcett et Jensh *et al.*, 2002).

### **2.2.7- Le rectum**

C'est la dernière partie du gros intestin située entre le sigmoïde et le canal anal. Le rectum mesure en moyenne 12 à 15 cm de long (Calan et Gayet, 2004), son diamètre varie avec son degré de remplissage. Il assure le stockage des selles avant l'évacuation par l'anus (Ramé et Thérond, 2007 ; Jenny *et al.*, 2015 ; Gramont *et al.*, 2015).

## **2.3-Histologie du côlon**

La structure microscopique du gros intestin est assez uniforme, sur toute la longueur. Il n'existe pas de villosité et sa surface presque lisse. Sa paroi comporte les quatre couches typiques (figure 0 3)

### **2.3.1- La muqueuse**

Elle se caractérise par l'absence de dispositif d'amplification de surface, c'est-à-dire par l'absence de valvule connivente et de villosité. Parallèlement, le nombre d'entérocytes à plateau strié est réduit, alors que les cellules caliciformes sont de plus en plus nombreuses au fur et à mesure que l'on se rapproche du rectum.

Les glandes de Lieberkühn sont en revanche plus profondes (0,5 à 0,7 m) (**Dadoune et al., 1990**) renfermant des entérocytes, des cellules caliciformes, des cellules d'aspect indifférencié dont certaines présentent des :

Muqueuse

Sous- muqueuse,

Follicules lymphoïdes

vacuoles au pôle apical et des cellules endocrines. Le chorion contient des éléments habituels (des fibres de collagène et des fibres élastiques) avec de nombreux follicules lymphoïdes qui ne se regroupent pas forcément en plaque de Peyer

### **2.3.2- La sous muqueuse**

Une couche conjonctive dense, très festonnée et riche en fibres élastiques. Constitue l'axe des valvules conniventes, elle renferme de nombreux vaisseaux et ne contient aucune glande

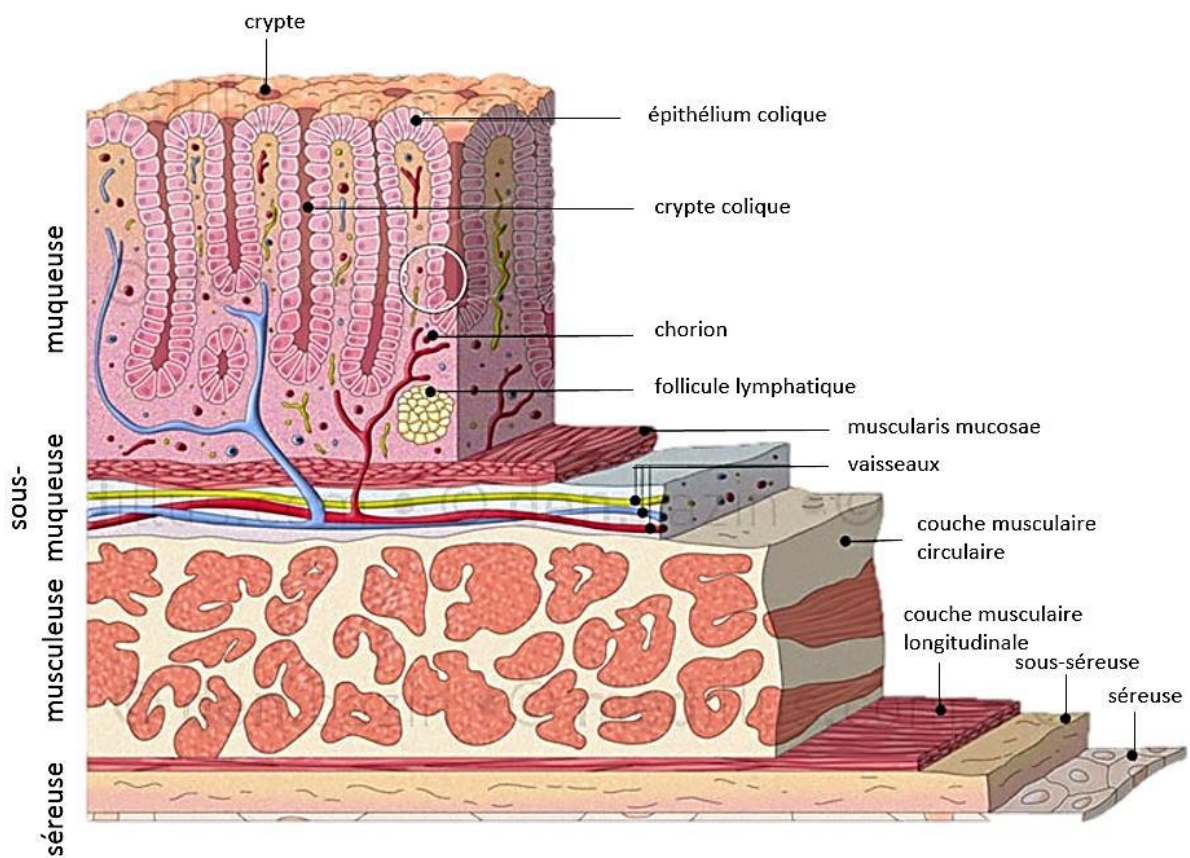
### **2.3.3- La musculuse**

La couche circulaire interne peut se renforcer localement et former de véritables sphincters anatomiques. La couche longitudinale externe est discontinue réduite à trois bandelettes coliques (deux postérieures et une antérieure), ces bandelettes sont responsables à la formation des « haustrations coliques »

### **2.3.4- La séreuse**

C'est une membrane tapissant les cavités closes de l'organisme. Les parties ascendantes et descendantes du côlon sont fermement fixées au péritoine pariétal postérieur et la séreuse, à ce niveau, se confond avec lui. Le côlon transverse, quant à lui, est beaucoup plus libre dans

la cavité abdominale et est relié à la paroi postérieure par un véritable mésentère. Sur toute la longueur du gros intestin la séreuse présente, sur sa face apposée au péritoine postérieur, des petites évaginations ou appendices épiploïdes contenant du tissu adipeux (**Maillet et Chiarasini, 1985 ; Dadoune *et al.*, 1990 ; Fawcett et Jensh, 2002 ; Kühnel, 2015**)



**Figure 03** : Représentation schématique des différentes couches du côlon humain. (**Komuro and Hashimoto 1990**)

## **2.4- La physiologie du côlon**

L'intestin grêle est le siège de la digestion et de l'absorption. Dès que le chyme franchit la valvule de Bauhin, il ne contient plus de sucres, peu de protéides et peu de lipides. Dans le cæcum et, à un moindre degré dans le côlon droit, le chyme est brassé, l'amidon digéré et la fermentation est activée par les bactéries. Dans le côlon, la flore microbienne réduit par fermentation le bol alimentaire, puis le côlon absorbe l'eau et brasse les matières. Matières fécales et gaz sont poussés vers le rectum par le péristaltisme. Dans le côlon gauche, le contenu intestinal stagne, il est desséché par l'absorption intestinale de l'eau et des électrolytes. Le sac rectal contient un résidu cellulosique qu'il évacue grâce au jeu du sphincter anal. L'anus assure le contrôle de la défécation ou l'élimination des déchets **(Marolla et Guérin, 2006 ; Sherwood, 2006 ; Ramé et Thérond, 2007 ; Marieb, 2008)**

## **2.5 - Les cryptes de Lieberkühn**

La muqueuse colique présente des glandes tubuleuses droites serrées, appelées cryptes de Lieberkühn, invaginées en forme de doigts vers la paroi musculaire. Le côlon, contrairement à l'intestin grêle ne présente pas de villosités. La muqueuse colique comporte un épithélium prismatique simple contenant des cellules caliciformes (cellules à mucus ou cellules de gobelet), des entérocytes (ou colonocytes), des cellules entéroendocrines et des cellules souches (Figure 4). La muqueuse du rectum est similaire à celle du côlon, avec une abondance plus prononcée des cellules à mucus **(Todaro et al, 2010)**.

## **CHAPITRE II:**

# *Cancer colique*

## 1 - Définition du cancer colique

Le cancer colorectal, cancer le plus fréquent du tube digestif, résulte de l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules constitutives de la couche la plus interne de la paroi colique appelée « muqueuse ». Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées « adénomes » ou « polypes adénomateux ». Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs malignes c'est-à-dire cancéreuses (également appelées « adénocarcinomes ») ayant la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi colique puis de diffuser à distance du côlon pour donner naissance à des métastase (fig.3) (De Gramont, 2012)



**Figure 04** : séquences d'évolution d'un adénome en cancer (De Gramont, 2012)

## 2- Épidémiologie

Le cancer du côlon est le 3ème type de cancer le plus répandu dans le monde. L'incidence de ce cancer est largement plus élevée dans les pays développés que dans les pays en voie de développement (Weitz, J et al 2005) . Chaque année dans le monde, près d'un million de personnes développent un cancer colorectal et environ 655 000 personnes décèdent des suites de ce cancer. Ces données en font la seconde cause de décès dû au cancer dans le monde (Jemal A, et al 2006). Il représente 23% parmi les cancers digestifs (l'oesophage, l'estomac, le pancréas, le foie et les voies biliaires, le colon et le rectum) soit un quart des cancers en Algérie : Il vient en deuxième position avec 8500 cas par an soit 4500 hommes après celui du poumon et 4000 femmes après celui du sein ( Oukkl.L , et al2002) .



### 3 - La cancérogenèse

Le cancer est l'émergence d'un clone cellulaire qui prolifère, envahit et métastase malgré les différents niveaux de contrôle de l'organisme. Ceci n'est possible que par l'accumulation de nombreuses anomalies génétiques, suivant différentes voies de la cancérogenèse.

Le cancer colorectal (CCR) est un des meilleurs exemples de ce processus multi étape de cancérogenèse qui décrit tous les mécanismes et les facteurs impliqués dans la transformation de la cellule. Plusieurs types d'inducteurs et de nombreuses étapes sont en cause dans la cancérisation d'une cellule saine. Ces mécanismes peuvent être divisés en trois phases : initiation, promotion et progression dans la genèse d'un cancer, dont les deux premières sont connues uniquement par les modèles expérimentaux et l'étude de l'épidémiologie des tumeurs humaines :

- **l'initiation**, première phase de la cancérogenèse, correspond à une lésion rapide et irréversible du DNA après exposition à un carcinogène (physique, chimique, viral, etc.),
- **la promotion**, seconde étape, correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée,
- **la progression** correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique (**Pitot et al, 2006**).

### 4 - Histoire naturelle du cancer colorectal

L'histoire naturelle du cancer colorectal est maintenant bien connue : la plupart des cancers colorectaux résultent de la transformation d'une lésion préexistante, le polype adénomateux tumeur épithéliale bénigne (**Benhamiche, 1998**)

#### 4.1 - Foyer de Cryptes Aberrant (FCA)

La première étape du développement du CCR est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique, au plan morphologique dont la première anomalie décelable est le foyer de crypte aberrant (**Protlow, Barrow et al ,1991**) Il s'agit de cryptes au calibre élargi entourées d'un épithélium épaissi avec une muco sécrétion diminuée, ces FCA existent sous la forme d'une hyperplasie , c'est à dire une augmentation de la prolifération anormale des

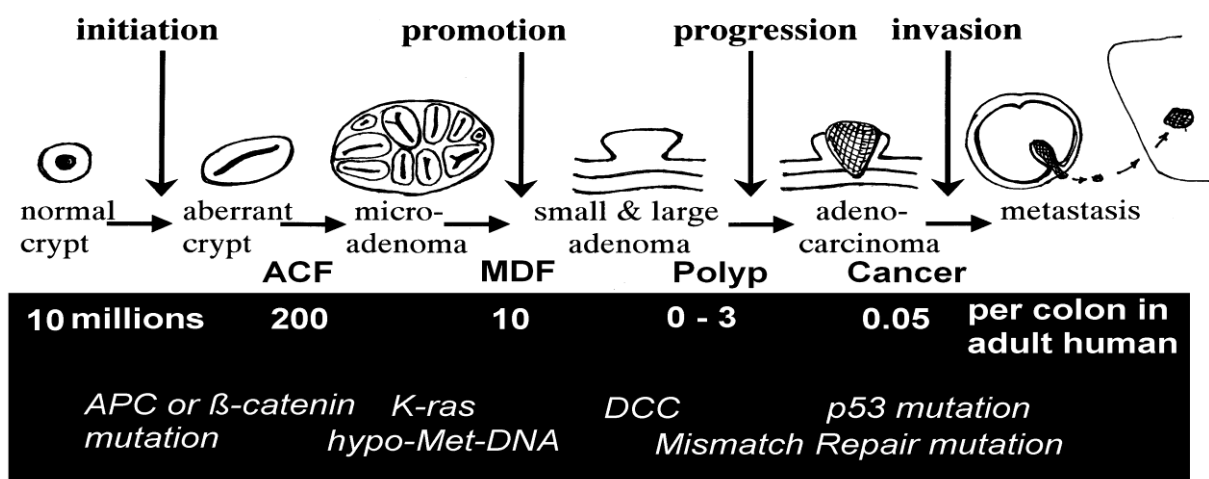
cellules normales dans un tissu ,ou d'une dysplasie, caractérisée par des anomalies cellulaire, nucléaire et cytoplasmiques associées à des anomalies architecturales des glandes ,dans le côlon. La dysplasie est caractérisée par une stratification des noyaux, des mitoses dans les deux tiers supérieurs des cryptes est une raréfaction des cellules caliciformes et représentent à peu près 5% des FCA

**4.2 – Adénomes**

Les adénomes sont des lésions qui peuvent évoluer vers un carcinome, ils peuvent être classés selon deux critères : l'histologie et le degré de dysplasie. La prévalence des adénomes augmente avec l'âge et atteint 30% chez des sujets de 65ans. La plupart des CCR sont des adénocarcinomes et se développent à partir d'un adénome et on estime que 5% des adénomes progressent vers un cancer et la durée de la séquence adénome- carcinome est en moyenne de 10 à 15ans.

**4.3 - Adénocarcinome in situ**

Le développement d'un carcinome est d'abord superficiel, strictement intra épithélial puis intra muqueux sans franchissement de la lame basale est désigné sous le terme in situ stade précoce de cancer (Neuville, 2010)



**Figure 05 : Evolution multiphasique d'une crypte normale en adénocarcinome et mutation associées à chaque étape (John et Goldblum, 2012)**

## 5 - Principaux mécanismes de cancérogenèse colorectale

Le CCR représente un modèle classique de cancérogenèse multi- étapes caractérisé par l'apparition d'altérations génétiques successives responsables de la transformation d'une cellule colique normale en cellule cancéreuse.

### 5.1 - Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN) est le mécanisme moléculaire de cancérogenèse le plus fréquent dans le cancer colorectal. Il concerne 80 à 85 % des cancers colorectaux sporadiques et il est observé de façon caricaturale au cours de la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) (**Paillas, 2011**). Ces cancers, appelés LOH+ (Loss of Heterozygoty), entraînent l'inactivation de certains gènes suppresseur de tumeurs. Les altérations le plus fréquentes sont l'aneuploïde et la perte alléliques de certains bras chromosomiques (5q, 8p, 17p et 18 q) et des mutations des gènes APC, p53 et K-RAS (**Viguiet et al, 2003**)

### 5.2 - Instabilité microsatellite

L'instabilité des microsatellites (MSI) est présente dans environ 15 % des cancers du côlon sporadique et dans 95% des cas dans le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary Non Polyposis Colon Cancer). Ces cancers sont appelés RER+ (Réplication Error) ou MSI+ (microsatellite instabilité) (**Paillas, 2011**). Le système de réparation des mésappariements des bases (système MMR pour Mis Match Repaire) reconnaît et répare les erreurs produites par l'ADN polymérase de la réplication de l'ADN. Ce système est constitué principalement des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 qui s'associent sous forme d'heterodimères afin de reconnaitre et réparer les erreurs de l'ADN polymérase, et deux bases sont mesappariees ou qu'une base a été insérée ou delétée, la légère déformation subie par la double hélice d'ADN est détectée par un hétérodimere MLH1-PMS2.puis ces protéines permettent l'intervention d'enzymes qui corrigent le mésappariement (**Magali et al, 2010**)

### 5-3 Hyperméthylation de l'ADN (phénotype CIMP)

Des dinucléotides CpG regroupés en îlots sont retrouvés dans les régions promotrices pour la moitié des gènes. Ces îlots CpG peuvent inactiver un gène en empêchant sa transcription si leur cytosine est méthylée.

L'hyperméthylation entraîne la désacétylation des histones ainsi qu'une condensation de la chromatine empêchant la transcription active du gène suppresseur de tumeur. (**Xu, et al 2004**). L'hyperméthylation des promoteurs est un phénomène très répandu dans le cancer colorectal. Plus d'une trentaine de gènes ont jusqu'à maintenant été identifiées comme étant porteuses de cette aberration épigénétique (**Kondo, Y et al 2004**). Dans le CCR, plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs peuvent ainsi être inactivés conduisant à ce phénotype CIMP (**Issa, JP 2004**).

### 5-4 Les voies de signalisation

Les études réalisées soit à l'échelon du génome complet des cancers, soit au niveau de leur transcriptome, ont confirmé que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogenèse colorectale appartiennent principalement à cinq voies de signalisation. Ce sont les voies du tgfb, wnt/apc/b- caténine, p53, ras/raf/mapk

## 6- Les facteurs de risque

La cause du CCR, complexe et non encore complètement élucidée, implique probablement l'environnement, le style de vie et la génétique.

### 6.1- Age et sexe :

Le risque de cancer colorectal augmente progressivement à partir de l'âge de 50 ans, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes puis augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme (**Manceau et al, 2014**)

### 6.2 - Facteurs héréditaires et génétiques

La plupart des cas de CCR sont sporadiques (80%) mais on estime que 15 % des cas ont une composante héréditaire. Les facteurs génétiques sont évoqués dans la Polypose

Adénomateuse Familiale (PAF) qui représente 1% des cas de CCR, le syndrome de cancer colique héréditaire sans polypose ou Syndrome de Lynch où il représente 3 à 5% des cas de CCR et l'antécédent familial de CCR sporadique dans certains cas (avec au moins un parent du premier degré atteint par un CCR) (**Manceau et al, 2014**).

### 6.3 - Facteurs alimentaires

Le CCR est le cancer le plus directement influencé par l'alimentation, notamment une alimentation riche en viandes rouges, graisses animales et pauvre en fibres (**Boutron- Ruault, 2007**).

#### 6.4- La viande rouge

La consommation excessive de viande rouge retrouve une association avec le risque de CCR probablement en rapport avec la cuisson des protéines qui serait source d'amines hétérocyclique carcinogènes (**Boutron- Ruault, 2007**) Selon l'Haute Autorité de Santé (HAS) (2013) des études récentes ont publié que la consommation de viandes rouges (boeuf, veau, mouton, agneau, porc, chèvre) et de viandes transformées (viandes conservées par fumaison, séchage, salage ou addition de conservateurs) augmente le risque de cancer colorectal. Les mécanismes en jeu sont liés à un apport de sels nitrites (viandes transformées) ou à la production de composés N-nitrosés cancérigènes, de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires liés à l'excès de fer héminique. Les nitrites ingérés sont classés dans le groupe des agents probablement cancérigènes pour l'homme.

#### 6.5 - Obésité et calories

Un apport calorique élevé, une obésité de type androïde ainsi que la sédentarité sont associés à un risque augmenté d'adénome ou de cancer colique (**Manceau et al, 2014**)

#### 6.6 - Alcool et tabac

Des études comparatives portant sur différentes populations tendent à prouver l'incidence de la consommation de boissons alcoolisées sur le risque de développement de cancers colorectaux (**Boutron- Ruault, 2007**)

Le tabagisme est associé à une augmentation du risque et de la mortalité par CCR. Des agents cancérigènes de la fumée de cigarette peuvent favoriser la formation de tumeurs au côlon et

du rectum. Les études s'accordent à estimer que le risque est proportionnel au nombre de cigarettes fumées et au nombre d'années de tabagisme (Terry et al ,2001).

## 7 - Symptômes

Le cancer colorectal se développe lentement, raison pour laquelle il peut passé inaperçu pendant une période prolongée. Lorsque des signes apparaissent, c'est souvent par vagues. D'où une fonction possible avec des troubles plus courants et bénins. Les symptômes les plus fréquents sont (Scotée *et al.*, 2002 ; Monge, 2006 ; Elisabeth *et al.*, 2014 ; Jenny *et al.*, 2015 ; Gramont *et al.*, 2015) :

- Troubles de transit : constipation, diarrhée ou alternance des deux.
- Les douleurs abdominales inconnues et persistantes.
- Hémorragie digestive.
- Du sang dans ou sur les selles, qui les rend rouge ou noires (les selles noires peuvent être le signe d'un saignement du côlon droit).
- Anémie ferriprive par saignement occulte entraînant fatigue, pâleur.
- Une perte d'appétit et d'énergie.
- Une perte de poids inexplicquée.
- Des ballonnements

**CHAPITRE III :**

*Teucrium Polium*

## 1 - Présentation de la plante

### 1.1. Description de l'espèce *Teucrium polium*

Le genre *Teucrium*, encore dénommé les germandrées, regroupe environ 260 espèces de plantes herbacées ou de sous-arbrisseaux de la famille des Lamiacées.

*Teucrium polium* est une espèce très variable ; de nombreuses sous espèces ont été décrites dont certaines sont parfois érigées au rang d'espèce (Naghbi *et al.*, 2005). C'est une plante herbacée vivace à odeur poivrée par frottement. Les tiges sont de 10-30 cm de hauteur, blanches-tomenteuses portant des feuilles opposées sessiles, linéaires-lancéolées ou oblongues, en coin et entières à la base et à dents arrondies en haut. Ces feuilles, blanchestomenteuses sur les deux faces ont les bords enroulés. Les fleurs forment des inflorescences compactes globuleuses ou ovoïdes serrées (Figure 2). Le calice brièvement tomenteux, à des dents courtes, la supérieure obtuse ; Corolle à lèvre supérieure tronquée et à lobes supérieurs pubescents (Boulard, 2003).



Fleurs et feuilles



Partie végétative

**Figure. 06 : Aspect morphologique de *Teucrium polium* L. (Boulard, 2003)**



### 1.2. Nom commun

Mountain germander (Anglais), pouliot de montagne, germandrée tomenteuse, germandrée blanc-grisâtre (Français) ; poliot, camendrio di montagna, timo bianco, polio primo (Italien), j'ada, khayata, Katabet ledjrah (Arabe) (**Krache, 2009**).

### 1.3. Systématique

Position systématique de *Teucrium polium* (**Caddick et al., 2002 ;Autore et al., 1984**)

**Règne :** Plantae

**Ordre :** Lamiales

**Famille :** Lamiaceae

**Genre :** *Teucrium*

**Espèce :** *Teucrium polium* L.

## 2. Données pharmacologiques

Plusieurs recherches ont démontré certains effets pharmacologiques attachés à l'utilisation de Germandrée tomenteuse, parmi lesquelles on invoque l'action antibactérienne, anti-inflammatoire, antivirale, anti-ulcerogène, anti-nociceptive, antispasmodique, antidiabétique, diurétique, hypolipidémique, antifongique, antagoniste du calcium et cytotoxique (**Autore et al., 1984 ; Abdollahi et al., Alwan et al., 1988 ; Esmaili et Yazdanparast, 2004 ; Suleiman et al., 1988**).

Récemment, quelques rapports dans la littérature dévoilent des effets antioxydants des extraits bruts de *T. polium*.

Par conséquent, d'autres investigations sont nécessaires maintenant pour élucider le mécanisme de l'action pharmacologique et identifier les composants bioactifs responsables de telles actions afin d'expliquer leur efficacité thérapeutique (**Ljubuncic et al., 2006**).

### 2.1. Anti-nociceptive, antispasmodique

L'extrait aqueux des parties aériennes de *T. polium* a montré des effets antispasmodiques et anti-nociceptifs. D'autres études affirment des propriétés antiscérales de son extrait

éthanolique contre la douleur comparables à ceux de l'hyoscine et de l'indométhacine ; et suggère son emploi en thérapies antispasmodiques chez l'homme. La présence des flavonoïdes et des stéroïdes pourrait être responsable de l'activité anti-inflammatoire de cette plante (**Abdollahi et al., 2003 ; Kaileh et al., 2007**).

## 2.2. Antidiabétique

L'extrait aqueux de *T. polium* a montré un effet hypoglycémiant chez les rats. La propriété insulino-tropique de cet extrait a été encore évaluée, *in vitro*, en utilisant des îlots pancréatiques de rat. Les données ont indiqué que l'extrait brut aqueux est capable de réduire le taux du glucose sérique principalement en augmentant la sécrétion d'insuline par le pancréas par comparaison aux îlots témoins. Cependant, les composés responsables de l'activité hypoglycémique ne sont pas encore élucidés (**Esmaili et Yazdanparast, 2004 ; Rasekh et al., 2001 ; Shahraki et al., 2007**).

## 2.3. Antifongique

L'extrait de *T. polium* a été employé dans le traitement des abcès fongiques (**Esmaili et Yazdanparast, 2004**).

## 2.4. Antipyrétique, Antimicrobien

L'extrait éthanolique de *T. polium* présente un effet antipyrétique contre la levure et le pyrexia de carragénine. Le mécanisme de l'hyperthermie de carragénine a été liée à un dégagement des prostaglandines au site de l'injection par l'irritant en inhibant la synthèse de prostaglandines au niveau périphérique.

Cette hypothèse est renforcée par le fait que cet extrait peut empêcher la formation d'œdème. Cependant, l'extrait de *T. polium* a montré une remarquable activité antibactérienne contre les bactéries Gram positive et Gram négative. D'autre part, il présente des degrés élevés de résistance à nombreux agents antimicrobiens (**Autore et al., 1984 ; Aggelis et al., 1998 ; Shakhaneh et Atrouche, 2001**).

### 2.5. Cytotoxique

Les résultats montrent que l'extrait éthanolique de *T. polium* dispose un potentiel antitumoral très efficace par l'inhibition, *in vivo*, de la génération de colonies de quelques lignées cellulaires en milieu d'agarose et la suppression leurs croissance. Toutefois, l'extrait aqueux de *T. polium* augmente la cytotoxicité négociée contre *N*-méthyl-*N*-nitro-*N*nitrosoguanidine sur des cultures de cellules primaires des hépatocytes des rats et réduit significativement les index mitotiques et les cellules nécrotiques (**Khader *et al.*, 2007**).



*PARTIE  
PRATIQUE*

## I. Matériels et méthodes

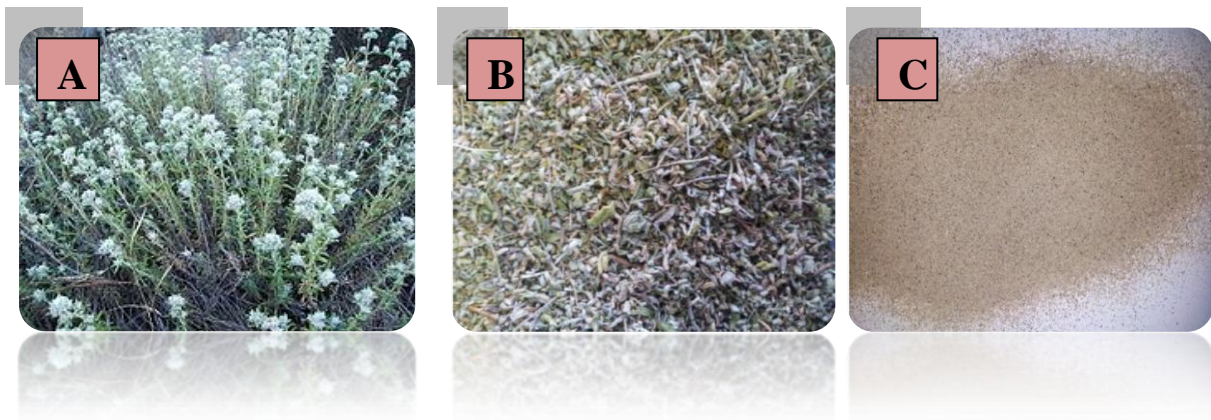
### 1. Matériels biologiques

#### 1.1. Élevage des animaux

Cette étude a été réalisée sur un groupe de 15 rats mâles blanc, *Albinos Wistar* provenant de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie, université des Frères Mentouri-Constantine. L'élevage a été réalisé dans des cages en plastiques à une température ambiante et un régime alimentaire standard. La litière utilisée est un substrat à base de sciures de bois. Cette litière est renouvelée chaque 1 jour /2 de façon à ne pas être mouillée pour assurer le bon état hygiénique des animaux. Le poids moyen à leur arrivée était de 75 à 106 gr et au moment de l'expérimentation, ils pèsent en moyen  $150 \pm 20$  gr.

#### 1.2. Matériel végétal

Les parties aériennes de la plante *Teucrium polium* ont été récoltées en Avril 2018 aux environs de BOUGAA (la région est située au nord de Sétif). Après séchage à l'air libre pendant deux semaines, les échantillons ont été broyés à l'aide d'un mortier, puis le broyat obtenu a été tamisé. La poudre obtenue est de couleur vert-foncée.



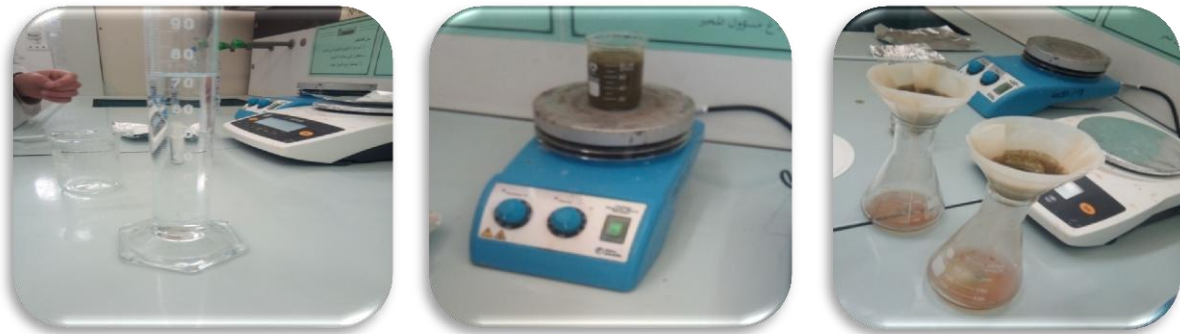
**Figure 07:** (A) Photo des parties aériennes de la plante *T. polium*, (B) séchage à l'air, (C) broyage et tamisage

## 2. Méthodes

### 2.1. Préparation de l'extrait

Une quantité de 7,5 g de poudre de la plante a été mélangé dans 300 ml d'eau distillée. La solution a été ensuite chauffée à ébullition et maintenue sous agitation pendant 15 min.

Après refroidissement la solution a été filtrée sur papier wattman et le filtrat a été utilisé pour le traitement des rats.



**Figure 08** : étapes de la préparation de l'extrait aqueux de *T. polium*

## 2.2. Application des traitements

### 2.2.1. Induction des lésions précancéreuses ou FCA (Foyers de Cryptes Aberrantes)

Le cancer du côlon a été induit par le DMH (1,2-diméthylhydrazine), qui est un cancérigène spécifique du colon. L'initiation de la cancérogenèse colique a été estimée par le dénombrement des lésions pré -néoplasiques de type FCA et le nombre de cryptes qui les constituent.

Les FCA sont découverts par **Bird (1987)** qui considère ces FCA comme des lésions préneoplasiques (prédictrices de tumeurs) qui peuvent être utilisées dans les études de dépistage et de prévention du cancer du côlon. Ainsi, on a désiré mettre en évidence des changements morphologiques se produisant à un stade précoce de la cancérogenèse colique.

### 2.2.2. Traitement des rats

Les rats ont été répartis en 3 lots expérimentaux :

- **Lot 1 (Témoin):** Les rats ont reçu une injection intra- péritonéale de l'eau physiologique 3 fois par semaine pendant 8 semaines.
- **Lot 2 (DMH):** Les rats ont reçu une injection intrapéritonéale de DMH à raison de 40 mg/kg de poids corporel 1 fois par semaine pendant 4 semaines.
- **Lot 3 (DMH+TP) :** les rats sont traités par le carcinogène (administré selon le protocole du lot 2), une semaine après l'injection du carcinogène les rats sont traité par 1 ml de l'extrait aqueux de la plante *Teucrium polium* par voie orale, 3 fois par semaine pendant 8 semaines.



**Figure 09: (1) injection intra péritonéale des rats par le DMH Lot 2 et Lot 3  
(2) administration de l'extrait par gavage Lot 3**



### 3. Dissection et prélèvement des colons :

A la fin des traitements, les rats sont anesthésiés, avec du chloroforme pendant 2 à 3 minutes, après sacrifice les animaux sont fixés en décubitus dorsal sur une plaque en liège, une incision est pratiquée de l'orifice uro-génital jusqu'au cou, ensuite, les côlons sont prélevés immédiatement, ouvert longitudinalement, et coupé en morceaux, soit 2 à 3 morceaux de côlon pour chaque rat. Ils sont lavés avec de l'eau physiologique, puis ils sont fixés à plat dans du formol à 10% pendant 48h pour l'observation microscopique.



**Figure 10 : Mise en évidence du côlon après anesthésie et dissection du rat**



**Figure11 : Lavage et fixation dans du formol 10%**



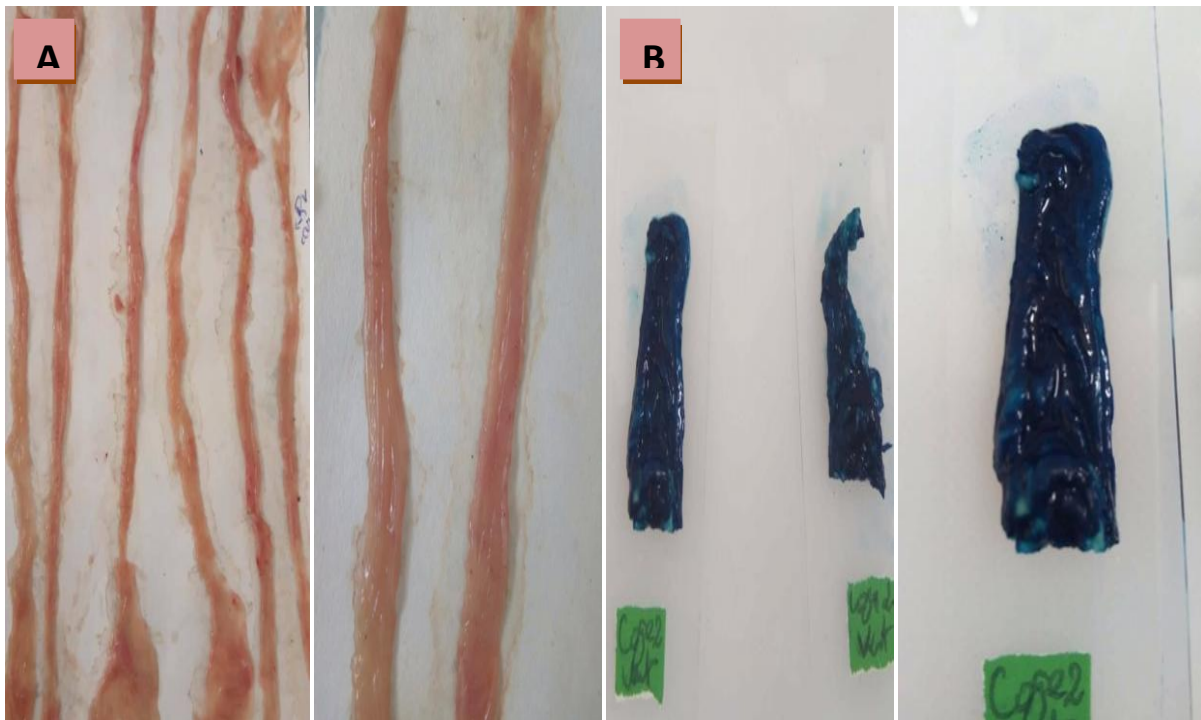
### 3.1. Coloration et comptage des FCA (Foyers de Cryptes Aberrantes) :

Avant d'être observés au microscope, les côlons sont colorés au bleu de méthylène. Le côlon est d'abord rincé dans de l'eau distillée afin d'éliminer la formaline. Il est ensuite plongé muqueuse vers le haut dans un bain de BM à 2% pendant 10 minutes. Cette opération s'effectue au fur et à mesure de la lecture car les côlons se dessèchent vite. De plus le bleu de méthylène qui s'accumule dans les cellules et qui donne la surcoloration des cryptes aberrantes s'atténue après 30 minutes. Ils sont ensuite placés sur la lame, et lus au microscope (10x10).

### 3.2. Critères de sélection des FCA par rapport aux cryptes normales

Les FCA peuvent présenter différentes caractéristiques. Ils sont composés d'une ou plusieurs cryptes regroupées en foyer. Ils ont généralement une coloration plus foncée, une paroi plus épaisse, une taille 2 à 3 fois supérieure aux cryptes environnantes normales, une forme allongée (lumière des cryptes dilatée parfois tortueuse), une structure surélevée par rapport au reste des cryptes.

On décide de classer des cryptes comme FCA si elles possèdent au moins deux critères parmi les trois principaux suivants : une coloration plus foncée, une structure surélevée et une ouverture allongée.



**Figure 12 : Photographies de muqueuses coliques avant et après coloration**

(A) Muqueuse colique ouverte longitudinalement puis rincée à l'eau physiologique

(B) Muqueuse colique fixée au formol à 10% et colorée au Bleu de Méthylène 2%.

#### 4. Etude histologique

Les coupes histologiques ont été réalisées par Dr N .Behar-Benosmane au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologique. La technique utilisée est celle décrite par **Houlot (1984)**, qui comporte les étapes suivantes :

##### 4.1. Fixation :

Elle a pour but d'immobiliser les structures cellulaires tout en conservant leurs morphologies. Le temps de la fixation est essentiel pour la réussite de la technique histologique. Elle doit être réalisée rapidement après la décapitation des rats et prélèvement des organes. Des fragments de colon (de surface 1 à 2 cm<sup>2</sup> et d'épaisseur 2 mm) ont été mis dans le fixateur (formol 10%), il permet de durcir l'échantillon sans l'abîmer. Après 48 heures de fixation les pièces d'organes sont retirées du formol puis rincées à l'eau distillée. Des

coupes transversales faites par l'anatomopathologiste. Les échantillons sont placés dans des cassettes spéciales à parois trouées afin de permettre le passage des liquides au cours des manipulations qui suivent :

### **4.2. Déshydratation**

Comme la paraffine n'est pas miscible à l'eau, les échantillons doivent être alors complètement déshydratés avant l'inclusion dans la paraffine. Cette dernière n'est pas non plus soluble dans l'alcool utilisé pour la déshydratation, on assiste donc à une substitution par le xylène. La déshydratation se fait grâce à un automate qui fait immerger les échantillons dans des bains d'éthanol à concentration croissante (70, 95 et 100 %), puis dans des bains de xylène qui constitue un agent éclaircissant donnant au tissu une certaine transparence. Ensuite, dans l'étuve le xylène s'évapore des pièces anatomiques. Cette étape est réalisée par un appareil appelé le circulateur.

### **4.3. Inclusion et réalisation des blocs :**

Elle ne peut être satisfaisante que si l'échantillon est complètement déshydraté et ne contient plus de solvant intermédiaire (alcool). Les pièces sont plongées (2 heures) dans des bains de paraffine liquide fondue à 60° C. Les échantillons étant imbibés de paraffine sont placés dans des moules appelés les barres de Leuckart, puis sont remplis de paraffine. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour aboutir à la solidification rapide (10 à 15 min) du bloc de paraffine contenant le tissu.

### **4.4. Confection des coupes :**

Les blocs de paraffine sont préalablement taillés avant de subir des coupes au microtome de 4 à 5 µm. Les rubans de paraffine obtenus sont étalés sur des lames porte-objet, puis dépliés et fixés par une eau gélatineuse chauffée à 40 °C. Les lames sont marquées au nom des différents lots à l'aide d'un crayon d'argent, ensuite séchées dans une étuve à 100 °C pendant 1 heure.

### 4.5. Coloration et montage :

Il existe plusieurs méthodes de coloration qui varient en fonction des tissus. La méthode de l'Hématéine-Eosine (HE) est la plus utilisée. La coloration suit les étapes suivantes :

- ❖ Déposer les coupes dans un bain de xylène pendant 10 minutes afin de déparaffiner les échantillons et faire pénétrer les colorants.
- ❖ La réhydratation des coupes se fait par passage dans un bain d'éthanol pendant 10 minutes puis hydrater les lames par l'eau du robinet.
- ❖ Immerger les coupes dans un bain d'Hématéine (10 minutes) qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux cellulaires). Rincer à l'eau courante.
- ❖ Le deuxième colorant utilisé est l'éosine qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasmes cellulaires). Rincer à l'eau courante.

Le montage consiste à fixer une lamelle en verre sur les coupes histologiques après coloration. Cette étape permet la :

- ❖ Protection mécanique des coupes.
- ❖ Protection chimique des colorants.

Sécher les lames puis observer au microscope optique équipé d'un appareil photographique.

### 4.6. Analyse statistique des résultats :

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins (Moy  $\pm$  SEM) l'écart type moyen, la comparaison entre les différents groupes est effectuée après une analyse de la variance (ANOVA), les moyennes sont comparées par un test t de student L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel graphe pad prisme 5. Les différences sont considérées comme :

- ❖ Significatives lorsque (\*P < 0,05).
- ❖ Hautement significative comparant au témoin (\*\*P < 0,01).
- ❖ Très hautement significative comparant au témoin (\*\*P < 0,001).

Avec P : Seuil de signification

# Résultats

## 1. Influence du traitement sur la croissance corporelle :

Le figure(13) represent la variation de poids corporel des rats témoins et traites pendant 8 semaines.

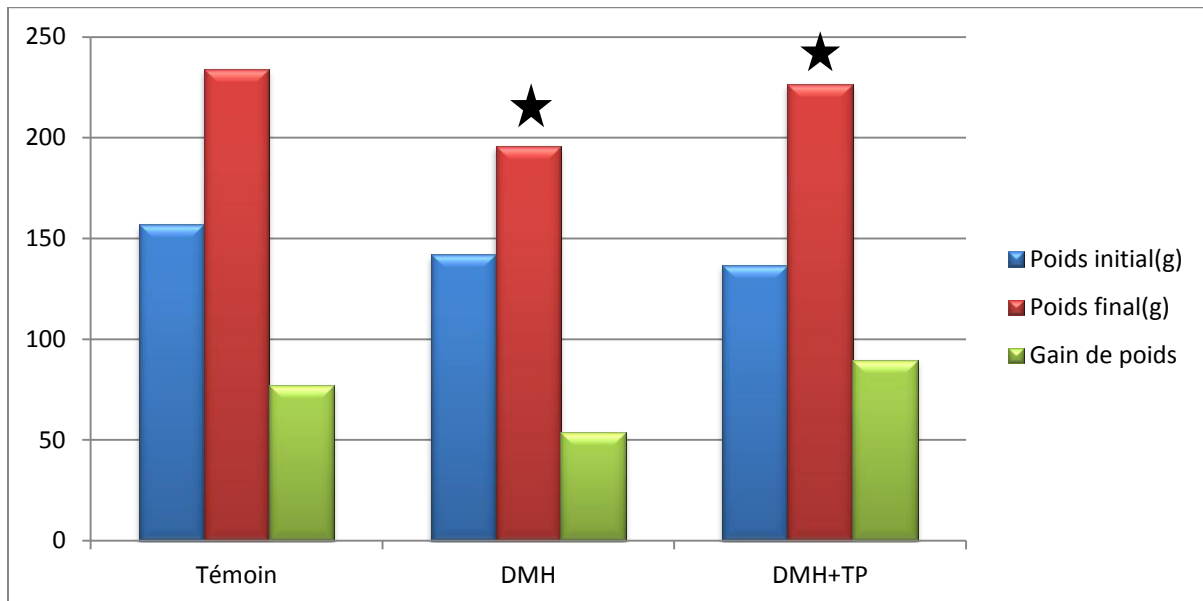
Les résultats montrent une augmentation progressive du poids corporel chez les trois lots expérimentaux, l'étude statistique de la variation des poids des rats montre une diminution significative ( $p < 0.05$ ) du poids corporel chez les rats traités par DMH en comparaison avec le groupe témoin, Cependant, le traitement des rats par la combinaison (DMH+TP) révèle une augmentation significative des poids corporels comparés au groupe traité par le DMH seul (tableau 01, figu13).

**Tableau 1 : Variation du poids corporel et du gain de poids chez les rats témoins et traités**

	Témoin	DMH	DMH+TP
Poids initial(g)	156.8±10.47	142.1±9.46	136.9±5.16
Poids final(g)	234.0±12.34	195.9±5.54 <sup>a</sup>	226.6±7.06 <sup>b</sup>
Gain de poids	+77.2	+53.8	+89.7

**a** ( $p < 0.05$ ) vs T

**b** ( $p < 0.05$ ) vs DMH



**Figure (13): Variation du poids corporel initial et final en grammes chez les rats témoins et traités.**

### **2-Effet de différents traitements sur l'induction et la multiplicité des lésions précancéreuses FCA (foyer de cryptes aberrantes) chez le rat :**

#### **2-1- Effet de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* sur l'induction des lésions néoplasiques induites par le DMH:**

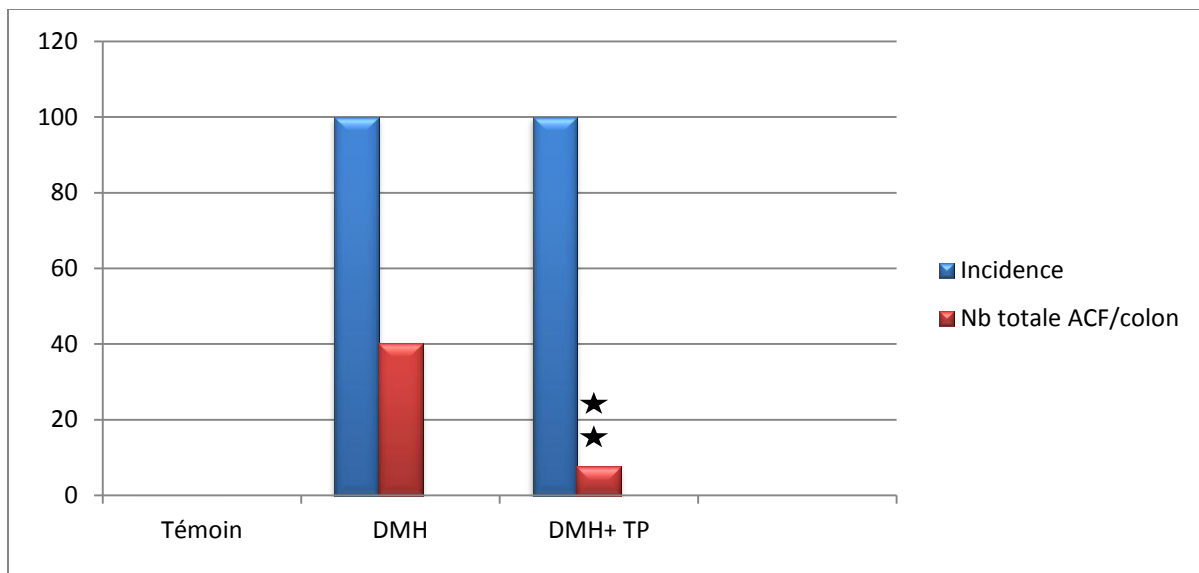
L'effet préventif de l'extrait aqueux de la plante sur l'incidence et le nombre total des FCA chez les rats traités par le DMH est représenté par la Figure(14).

Nos résultats révèlent, que l'incidence des lésions précancéreuses présente 100 % chez le lot (DMH) et le lot (DMH+TP).

En outre, on note une diminution hautement significative du nombre total d'FCA par colon chez le lot DMH+TP par rapport au lot DMH seul ( $P < 0.01$ ).

**Tableau 02:** Effet de l'extrait *Teucrium polium* sur l'induction des FCA (Foyer de Cryptes Aberrantes) chez les rats traités par le DMH

Lots	Incidence	Nb totale FCA/colon
Témoin	0/4 (0%)	0
DMH	6/6 (100%)	40,00±10,02
DMH+ TP	5/5 (100%)	7,60±1,60**



**Figure (14):** Effet de l'extrait de la plante (TP) sur l'induction FCA (Foyer de Cryptes Aberrantes) chez les rats traités par le DMH.

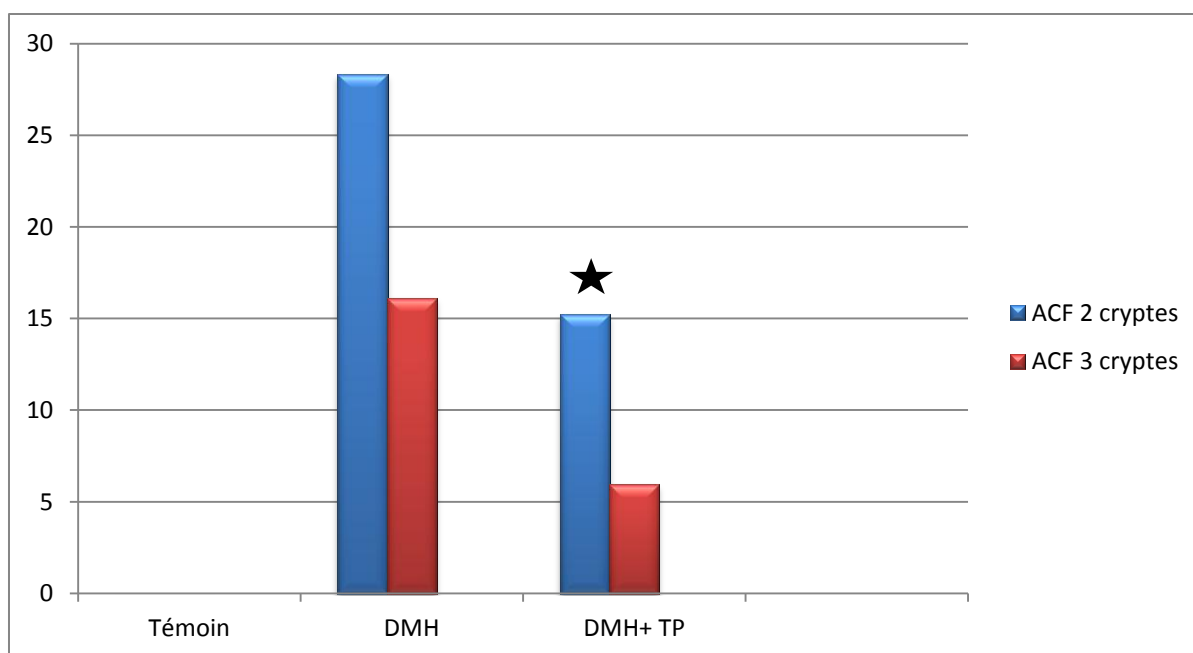
### 2-2- Effet de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* sur la multiplicité des cryptes induite par le DMH chez le rat:

On remarque que l'extrait aqueux a tendance à diminuer le nombre de cryptes aberrantes par FCA, chez les rats traités par le DMH et l'extrait par rapport à ceux traités par le DMH seul, Ceci apparait dans la diminution significative des FCA à 02 et 03 cryptes. Tableau (03); Figure(15)

**Tableau03 : Effet de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* sur la multiplicité des cryptes induite par le DMH chez les rats :**

Lots	FCA 2 cryptes	FCA 3 cryptes
T	0(0%)	0
DMH	6.33±2.74 (28.34 %)	3.60±3.28 (16.12%)
DMH+TP	3.40±2.19* (15.22%)	1.33±0.33 (5.95%)

Multiplicité=Nb des cryptes aberrantes/FCA/colon

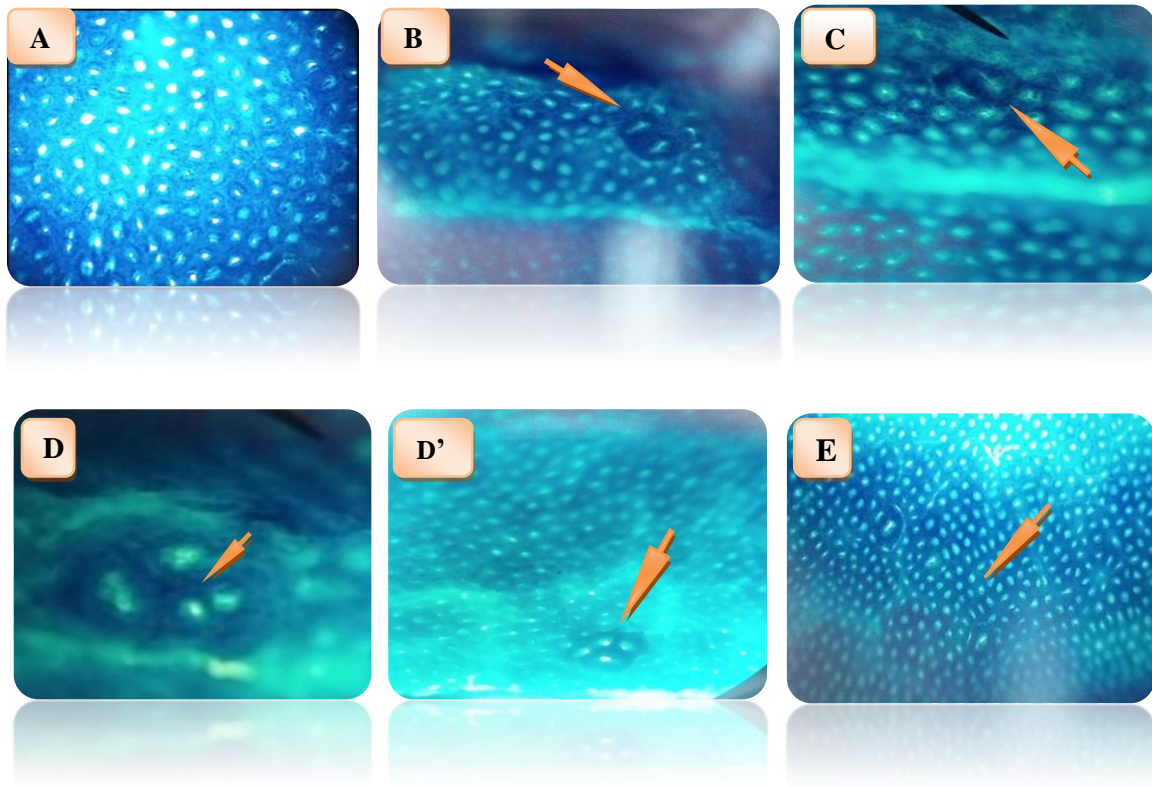


**Figure (15): Effet de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* sur la multiplicité des cryptes induite par le DMH chez les rats**



### 3- Effet du carcinogène sur la muqueuse colique

Après lecture au microscope des côlons prélevés sur les rats, les rats témoins présentent une muqueuse colique avec des cryptes intestinales normales. Les rats ayant reçu le carcinogène ainsi que les rats traités par le DMH et l'extrait aqueux de la plante *Teucrium polium*, développent des FCA sur la muqueuse de leur côlons.

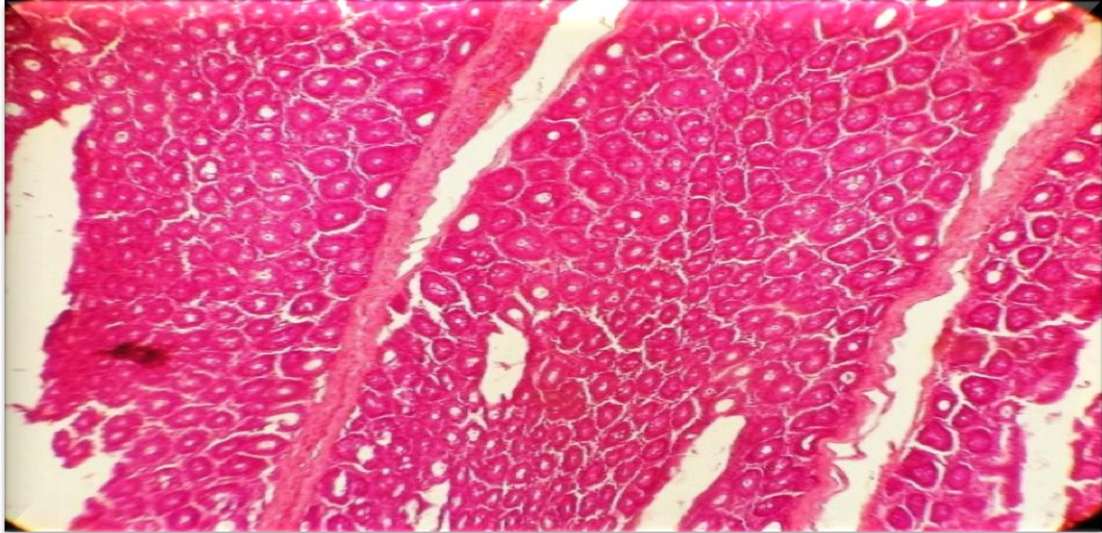


**Figure 16 : Muqueuses coliques de rats témoins (A), et traités par le DMH (B, C, D, E), montrant des foyers de cryptes aberrantes FCA observées au microscope optique (10x10), après coloration au bleu de méthylène.**

- (A) : Muqueuse colique avec des cryptes intestinales normales
- (B) : FCA à 2 cryptes aberrantes
- (C) : FCA à 3 cryptes aberrantes
- (D) (D') : FCA à 4 cryptes aberrantes
- (E) : FCA multicryptique

### 2-4- Effet du traitement sur la structure histologique

La figure (17) représente la structure histologique de la muqueuse colique d'un rat témoin. L'observation microscopique montre une muqueuse normale sans aucun signe d'anomalie, avec les différentes couches.



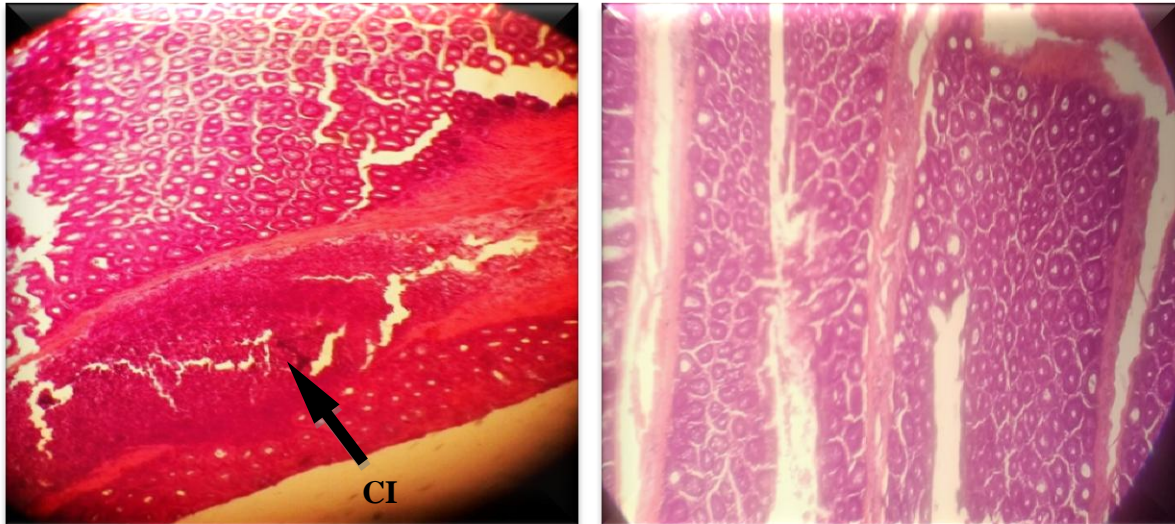
**Figure17: Coupe histologique illustrant une muqueuse colique saine d'un rat témoin**

**G 10x10.**

**LaFigure 18:** Sur cette coupe histologique, on observe la présence d'amas de follicules lymphoïdes avec infiltration des cellules inflammatoires (CI) témoignant l'existence d'une colite ou inflammation du colon (Figure 18.A)

On note également, la présence de lésions résultant de la formation de foyers de cryptes aberrantes, ces lésions sont de type dysplasie légère (Figure 18. B)





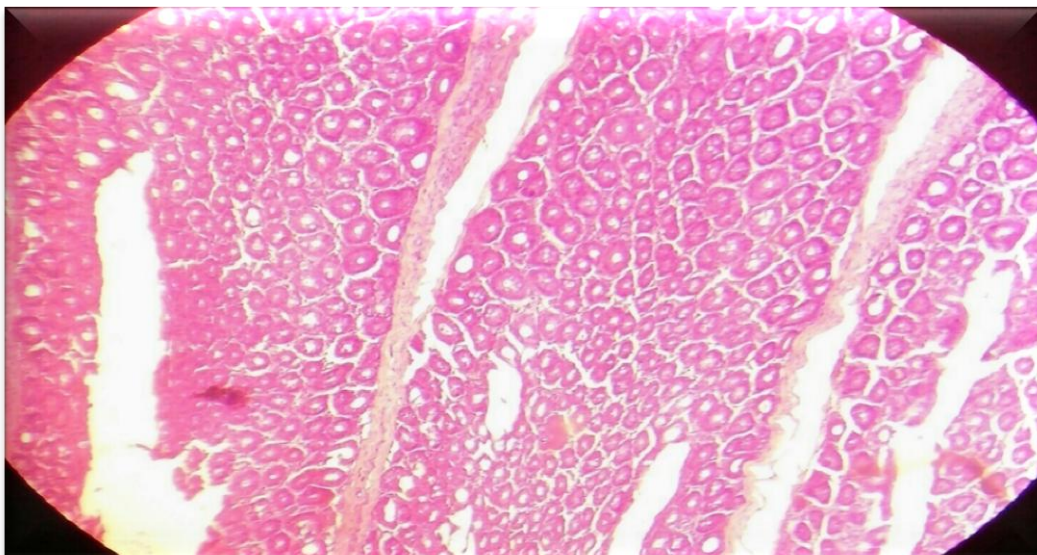
(A)

(B)

**CI:** cellules inflammatoires.

**Figure 18 : Coupes histologique de muqueuses coliques des rats traités par le carcinogène (DMH) G 10 x10**

La figure (19) représente la structure histologique de muqueuses coliques des rats traités par le carcinogène+ l'extrait aqueux de TP, on observe de minimes lésions de dysplasie légère et infiltration de cellules inflammatoires en comparaison avec les rats traités par le carcinogène. Le traitement avec l'extrait du TP a restauré la structure histologique normale de la muqueuse colique.



**Figure19 : Coupes histologique de muqueuses coliques des rats traités par le carcinogène DMH+ l'extrait aqueux du (TP) G 10 x10**

# Discussion

Dans le cadre de la lutte contre le cancer, les études récentes ont pour objectif de sélectionner et d'évaluer de nouveaux composés naturels présents notamment dans les plantes médicinales en tant qu'agents anticancéreux (**Patra et al., 2002; Moustafa et al., 2014**).

La plante *Teucrium polium* est utilisée depuis plus de 2000 ans en médecine traditionnelle. Les parties aériennes de cette plante sont utilisées comme agents antibactériens, anti-inflammatoires, antioxydants, antidiabétiques, antispasmodiques et anticancéreux (**Sadraei et al., 2001; Yazdanparast et al., 2005; Ljubuncic et al., 2006; Kerbouche et al., 2012; Belmekki et al., 2013**). (**Rajabalian et al. (2008)**).

Dans ce contexte, notre travail était de développer un model de cancérogénèse colique chimio-induit chez le rat, et d'évaluer l'efficacité de la plante *Teucrium polium* contre le développement des lésions précancéreuses au niveau de la muqueuse colique.

### 1. Effet du traitement sur le poids corporel des rats

La croissance corporelle a été diminuée chez les rats qui ont subi les injections de DMH après 8 semaines, par rapport à ceux traités par le DMH+l'extrait de TP et aux témoins.

Il a été rapporté que le cancer du côlon est souvent associé à une perte de poids, une diminution de l'appétit, et du sang dans les selles. (**Malik and Kamath, 2011**). Dans notre étude, le taux de croissance significativement réduit observé chez les rats traités par le DMH peut être dû à la présence de lésions précancéreuses qui témoignent l'existence d'une inflammation dans le tractus colique. Cependant, ce taux amélioré chez les rats traités par l'extrait aqueux de TP montre clairement son rôle prometteur en tant qu'agent chimioprotecteur.

### 2. Evaluation de l'efficacité du traitement sur la muqueuse colique

#### 2.1. Effet sur le nombre total des foyers de cryptes aberrantes et la multiplicité

Le nombre et la multiplicité des FCA constituent des marqueurs majeurs en déterminants le risque de développement d'un cancer du côlon (**Takayama et al., 2005; Alrawi et al., 2006**).

Dans la présente étude, l'extrait aqueux de TP n'a pas pu supprimer le développement des FCA chez les rats traités par le carcinogène. Tous les rats traités par le DMH seul aberrants après 8 semaines de traitement, bien que le nombre total des FCA chez chaque rat a diminué après le traitement par l'extrait aqueux.

Concernant la formation des FCA à 8 semaines après l'injection du carcinogène, la supplémentation des rats en extrait de TP a atténué de manière significative le nombre de foyers de cryptes aberrantes, et la multiplicité de foyers à 2 cryptes en comparaison à ceux non traités. Cet effet d'atténuation de la plante démontre que cette dernière possède une activité inhibitrice sur la formation des lésions précancéreuses induites par le carcinogène dans le colon des rats. Cette diminution pourrait probablement être due aux propriétés anticancéreuses de la plante vue sa richesse en composés terpénoïdes et flavonoïdes. (**Khazaei et al., 2018**)

En effet, les espèces *Teucrium* sont considérées comme une source potentielle de diterpénoïdes, flavonoïdes, phénols, iridoïdes, stérols et terpénoïdes (**Bahramikia et Yazdanparast, 2012; Eskandary et al., 2007; Rajabalian, 2008**). Les diterpénoïdes et les flavonoïdes sont généralement responsables des propriétés anticancéreuses des extraits de *Teucrium*. De plus, les flavonoïdes sont considérés comme des puissants inducteurs de l'apoptose (**Haidara, 2011**).

On outre, le screening phytochimique réalisé par **El-Naggar et al., 2018**, a révélé que la plante *T. polium* présente des teneurs considérablement élevées en saponines et en anthocyanes. D'autres, ont reportés qu'il existe une corrélation positive entre la teneur en divers métabolites secondaires tels que les composés phénoliques, les flavonoïdes, les saponines et les anthocyanes avec la capacité antioxydante totale (**Basar et al., 2013; Abdel-Farid et al., 2014**).

En effet, les polyphénols, y compris les anthocyanes, sont considérés comme des agents chimio-préventifs car ils peuvent neutraliser ou empêcher la formation d'espèces réactives à l'oxygène et à l'azote responsables des mutations génétiques, de l'instabilité génomique et également la carcinogénèse dans différents organes cibles (Tsao, 2010; Kang et al., 2011). Gollucke et al., 2013).

Dans une autre étude, Mosadegh et al. (2002) ont rapporté que les saponines contenues dans les parties aériennes de *T. polium* sont des composés biologiquement actifs, ils peuvent également augmenter les effets cytotoxiques et apoptotiques de différents médicaments chimiothérapeutiques tels que la vincristine, vinblastine et doxorubicine contre des lignées de cellules cancéreuses.

### 2.2. L'effet sur la structure histologique de la muqueuse colique

Les effets de DMH sur l'épithélium colique est décrit par l'augmentation du taux de prolifération, de la taille et la profondeur des cryptes (Chang et al., 1997; Ma et al., 2002). Dans la présente étude, les rats traités par le DMH présentent des altérations morphologiques au niveau de la muqueuse colique montrant des cryptes dysplasiques de forme et de taille irrégulière, avec infiltration des cellules inflammatoires, cependant le traitement par l'extrait de TP a diminué les lésions, a restauré l'épithélium à la normalité avec peu de glandes dysplasiques. De plus, notre traitement a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires.

# Conclusion

Les études récentes ont pour objectif, la sélection et l'évaluation de nouvelles substances naturelles présentes dans les plantes médicinales, et de les employées comme agents anticancéreux. La présente étude a été accomplie dans le but d'évaluer les effets chimio-préventifs de l'extrait aqueux de la plante *Teucrium polium*, chez les rats wistar présentant un cancer du côlon chimioinduit.

Nos résultats révèlent que l'induction du cancer colique par l'administration intrapéritonéale de DMH à raison de 40 mg/kg de poids corporel chez les rats provoque l'apparition des lésions préneoplasiques de types FCA, facilement détectables en microscopie optique, après coloration du côlon au bleu de méthylène.

Le traitement des rats par l'extrait de la plante semble diminuer le nombre des FCA, la multiplicité des cryptes par FCA à un stade précoce de la carcinogénèse colique. De plus, l'étude histologique a révélé que notre extrait a réduit les lésions préneoplasiques et l'inflammation engendrés par le carcinogène.

En conclusion, l'extrait de *Teucrium polium* possède un effet protecteur contre la progression des lésions préneoplasiques induites dans le colon chez le rat.

A l'avenir, il serait intéressant d' :

- Effectuer une nouvelle étude de longue durée et de tester l'effet prophylactique et curatif sur les tumeurs, de l'extrait aqueux lyophilisé à différentes doses ;
- Evaluer l'effet antiangiogénique de la plante ;
- Evaluer les biomarqueurs du stress oxydatifs et de l'inflammation.

# *Les références*

**Abdollahi A., Karimpour H., Monsef-Esfehani H.(2003)** Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L. total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharmacol Res*, 48:31-35.

**Abdel-Farid IB, Sheded MG and Mohamed EA (2014)** Metabolomic profiling and antioxidant activity of some *Acacia* species. *Saudi J Biol Sci*; 21: 400-408.

**Afrin, S., Giampieri, F., Gasparrini, M., Forbes-Hernandez, T. Y., Varela-López, A., J. L. Quiles, Mezzetti B. & Battino M. (2016).** Chemopreventive and Therapeutic Effects of Edible Berries: A Focus on Colon Cancer Prevention and Treatment. *Molecules*, 21(2), 169

**Aggelis G., Athanassopoulos N., Paliogianni A., Komaitis M. (1998)** Effect of *Teucrium polium* L. extract on the growth and fatty acid composition of *Saccharomyces cerevisiae* and *Yarrowia lipolytica*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 73: 195–198.

**Alrawi, S.J., Schiff, M., Carroll, R.E., Dayton, M., Gibbs, J.F., Kulavlat, M., Anderson, G.R.,( 2006).** Aberrant Crypt Foci. *Anticancer Research* 120, 107–119.

**Alwan A.H., Abdul-Latif M., Jawad A., Albana S., Ali K.F. (1988)** Antiviral activity of some Iraqi indigenous plants. *Pharm Biol*, 26: 107–111.

**Autore G., Capasso F., De Fusco R., Fasulo M.P., Lembo M., Mascolo N., Menghini A. (1984),** 1,16 : 21–29.

**Bahramikia S, Yazdanparast R (2012).** Phytochemistry and medicinal properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Phytother Res* 26:1581-1593.



**Basar MH, Hossain SJ, Sadhu SK and Rahman MH (2013)** A comparative study of antioxidant potential of commonly used antidiabetic plants in Bangladesh. *Orient. Pharm Exp Med*; **13**: 21-28.

**Belmekki N, Bendimerad N, Bekhechi C and Fernandez X (2013)** Chemical analysis and antimicrobial activity of *Teucrium polium* L essential oil from Western Algeria. *J Med Plants Res*; **7**: 897–902.

**Benhamiche AM .Cancer du côlon (1998)** épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé » *Gastroenterol Clin Biol* 22 :3 – 11

**Boullard B.** *Plantes médicinales du monde : réalités et croyances.* Paris, 2003, p. 1092- 1107.

**Boutron- Ruault M-C. (2007)** Nutrition et Cancer .EMC Endocrinologie –Nutrition 10 :304-10

**Boullard, B. (2003).** *Plantes médicinales du monde : réalités et croyances.* Paris. pp. 1092- 1107.

**Caddick L.R., Wilkin P., Rudall P.J., Hedderson T.A.J., Chase M.W. (2002)** Yams reclassified : a recircumscription of dioscoreaceae and dioscoreales. *Taxon*, , 51: 103-114.

**Calan L et Gayet B. (2004).** Rectal cancer : Surgical anatomy, preparation to surgery, position of the pation,Vol :1. P : 275-292.

**CHAABI M.,( 2008).** Etude phytochimique et biologique d'espèces végétales africaines : *Euphorbia stenocla* Baill. (*Euphorbiaceae*), *Anogeissuslio carpus* Guill. Etperr. (*Combrétaceae*), *Limoniastrum feei* (Girard) Batt. (*Plumbaginaceae*). Thèse de doctorat en pharmaco chimie, Université, Louis Pasteur et Université MENTOURI de Constantine (Alger): 179, 180.

**Chang W, Chapkin RS, Lupton JR (1997).** Predictive value of proliferation, differentiation and apoptosis as intermediate markers for colon tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 18, 721- 30

**Dadoune J-P, Hadjlisky P, Siffroi J-P et Vendrely E. (1990)** . chapitre 12 : Appareil digestif. Histology. Ed : Médecine science flammariion, paris. P : 268-271.

**De Gramont A, Housset M, Norddinger B, Rougier P.(2012)** Le cancer colorectal en question. Fondation ARCAD; 2 ème Ed: 1-73

**Derry, M. M., Raina, K., Agarwal, C. & Agarwal. R. (2013).** Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention. *Front Oncol.*, 14;3:119.

**Elisabeth Del Giudic M, Vella T. M, Hey. A, Simunoyic. M, Harris. W et Levitt. C (2014).** French. Lignes directrices sur l'aiguillage des cas soupçonnés. De cancer colorectal par médecin de famille on autre professionnel des soins official publication of the college of family physicians of canada. Augi60 (8). P : 383-390.

**El-Naggar, S.A., Germoush, M.O., Abdel-Farid I.B., Elgebaly, H.A., Alkazendar, A.A (2018).** Phytochemical analysis and anticancer screening of some indigenous plants grown in Saudi Arabia. *Journal of Cancer and Biomedical Research (JCBR)* Vol. 1 (1): 19-27

**Eskandry H, Rajabalian S, Yazdi T, Eskandari M, Fatehi K, Ganjooei NA (2007).** Evaluation of cytotoxic effects of *Teucrium polium* on a new glioblastoma cell line (REYF-1) using MTT and soft agar clonogenic assays. *Int J Pharmacol* 3:435-437.

**Esmaeili M.A., Yazdanparast R (2004).** Hypoglycaemic effect of *Teucrium polium*: studies with rat pancreatic islets. *J Ethnopharmacol*, 95:27-30.

**Fawcett D.W et Jensch R. P. (2002)** . chapitre 17: l'intestin histologie l'essentiel. Ed : Maloine, Paris. P : 315-325.

**Ferlay J, shin H.R, Bray F, Forman D, Mathers C, & Parkin D.M. (2010).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.

**Gallot, D. (2006).** Anatomie chirurgicale du côlon. EMC – Techniques chirurgicales - Appareil digestif I, 1–8.

**Globocan (2012) vl.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide (2013) IARC CancerBase No. 11 [Internet].** Lyon, Bouzid K. Cancer des chiffres record pour l'Algérie. Santé-MAG ; 15 :37.

**Gollucke, A.P.B., Aguiar Jr, O., Barbisan, L.F., Ribeiro, D.A., (2013).** Use of grape polyphenols against carcinogenesis: putative molecular mechanisms of action using in vitro and in vivo systems. Journal of Medicinal Food 16, 199–205.

**Gramant A, Andre T, Housset M, Nordlinger B et Rougier P (2015).** Chapitre01 : Généralité sur le cancer colorectal, Le cancer colorectal en question. Ed : Fondation A, R, C, A, D (Aide et Recherche en Cancerologie Digestive). P : 154-160.

**Haidara K, Alachkar A, Al Moustafa A-E (2011).** Teucrium polium plant extract provokes significant cell death in human lung cancer cells. Health 3:366-369.

**Hammoudi Roukia. (2015).** - Activités biologiques de quelques métabolites secondaires extraits de quelques plantes médicinales du Sahara méridional algérien:thèse de doctorat., Université Kasdi Merbah - Ouargla,. 152 p.

**Hansen L, Skeie G, Landberg R, Lund E, Palmqvist R, Johansson I, Dragsted O.L et Egeberg. R, Johnsen N. F, Christensen J, Overvad. K, Tjønneland A et Olsen A.(2012).** Intake of dietary

**Issa, JP (2004).** "CpG island methylator phenotype in cancer." *Nat Rev Cancer* 4(12):988-93.

**Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C and MJ (2006).**Cancer statistics,2006. CA Cancer J Clin 56: 106-130.

**Jenny S, phil L. (2015).** Le cancer du côlon et du rectum, Ed : Ligue suisse contre le cancer. Berne. P : 13.

**Kaileh M., Berghe W.V., Boone E., Essawi T., Haegeman G. (2007)** Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J. Ethnopharmacol*, 113:510-516.

**Kang, N.J., Shin, S.H., Lee, H.J., Lee, K.W.,(2011).** Polyphenols as small molecular inhibitors of signaling cascades in carcinogenesis. *Pharmacology & Therapeutics* 130, 310–324.

**Kerbouche L, Hazzit M, Ferhat MA, Baaliouamer A and Miguel MG (2012)** Biological activities of essential oils and ethanol extracts of *Teucrium polium* subsp. *Capitatum* (L) Briq and *Origanumfloribundum* Munby *J Essent Oil Bearing Plants*; 18 (5): 1197-1208.

**Khazaei, M. ,Nematollahi-Mahani, S.N, Mokhtari T, Sheikhabaeib, F (2018).** Review on *Teucrium polium* biological activities and medical characteristics against different pathologic situations. *J Contemp Med Sci* , Vol. 4, No. 1, Winter 2018: 1-6

**Khader M., Eckl P.M., Bresgen N. (2007),** Effects of aqueous extracts of medicinal plants on MNNG-treated rat hepatocytes in primary cultures. *J. Ethnopharmacol*, 112 : 199- 202.

**Komuro, T. and Y. Hashimoto (1990).** "Three-dimensional structure of the rat intestinal wall (mucosa and submucosa)." *Arch Histol Cytol* **53**(1): 1-21.

**Kondo, Y. and J. P. Issa (2004).** "Epigenetic changes in colorectal cancer." *Cancer Metastasis Rev* 23 (1-2): 29-39.

**Krache I. (2009).** Evaluation des effets toxiques des extraits méthanoliques de *tamus communis* et *teucrium polium* l. sur des rats blancs albino wistar. Mémoire de magister, université Farhat Abbes -Sétif-

**Kühnel W. (2015) .** chapitre : l'appareil digestif. Atlas de poche d'histology. Ed : Céline poiteaux, Paris. P : 319-311.

**Ljubuncic P., Dakwar S., Portnaya I., Cogan U., Azaizeh H., Bomzon A. (2006),** Aqueous extracts of *Teucrium polium* possess remarkable antioxidant activity in vitro. Advance Access Publication, 3(3) : 329-338.

**Ljubuncic P, Dakwar S, Portnaya I, Cogan U, Azaizeh H and Bomzon A (2006)** Aqueous extracts of *Teucrium polium* possess remarkable antioxidant activity in vitro. Evid-Based Complement Altern Med; **3**: 329–38.

**Magali S, Pascale C, Richard H, Olivier L, Alex D, Jean-François F. (2011)** Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies ciblées. Francophone des laboratoires; 428 :29-41

**Maillet et Chiarasini M. D (1985) .** Chapitre04 : Histology speciale humaine histology. Ed : Breal, Paris. P : 148-149.

**Malik R, Kamath N (2011).** Anorectal mucinous adenocarcinoma in child: a case report. Eur J Pediatr, 170, 1461-3.

**Manceau G , Wagner M , Doat S , Bardier A , Bachet J-B , Dubreuil O , Spano J-P ,Lucidarme O , Hannoun L , Vaillant J-C, Karoui M .(2014)** Cancer du colon: épidémiologie, Diagnostic EMC –Gastroentérologie; 9-068-A-10

**Ma QY, Williamson KE, Rowlands BJ (2002).** Variability of cell proliferation in the proximal and distal colon of normal rats and rats with dimethylhydrazine induced carcinogenesis. World Journal of Gastroenterolog, **8**, 847-52.

**Marieb E-N. (2008) .** Chapitre14 : le système digestif et le métabolisme. Biologie humaine. Ed:Pearson éducation, Paris. P : 389-450.

**Marolla M, et Guérin R(2006).** Oncologie et soins infirmiers. Ed : Wolters kluwer. France, P : 184-198.

**Ma w. G., Tan R. X., Fuzzati N., LI Q. S., Wolfender J. L., Hostettmann K., (1997).** Natural occurring and synthetic polyene glycosides. *Phytochemistry*, 45(2): 411-415.

**Monge M, Bergeron C, Iacox I et Olichon D, Hélène, Schlageter. M, (2006).** Cancérologie et biologie. Ed : Elsevier Masson, Paris. P : 221-239.

**Moustafa SA, Menshawi BM, Wassel GM, Mahmoud K and Mounier MM (2014)** Screening of some plants in Egypt for their cytotoxicity against four human cancer cell lines. *Int J PharmTech Res*; **6(3)**: 1074-1084.

**Mosadegh M, Dehmoubed SA, Nasiri P, Esmaeili S and Naghibi F (2002)** The study of phytochemical, antifungal and antibacterial effects of *Teucrium polium* and *Cichorium intybus*. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci*; **7(1)**: 1-6.

**Naghibi F., Mosaddegh M., Mohammadi M.S., Ghorbani A. (2005)** Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iranian J Pharmaceut Res*, **2** :63-79.

**Neuville, A. (2010)** Carcinogénèse colique : sous typage moléculaire des étapes précoces du cancer du côlon de phénotype non-MIN, Thèse doctorat en science de la vie et de sante. Université de Strasbourg,; 97

**Oukkal. M., (2002).** Les cancers digestifs en Algérie. (03 Avril 2007) Le Quotidien,.

**Paillas S. (2011)** Etude des mécanismes de résistance à l'Irinotécan dans le cancer colorectal : implication de la MAPK p38, thèse de doctorat. Université Montpellier II. Science et Technique Du Languedoc ; 93

**Patra K, Bose S, Sarkar S, Rakshit J, Jana S and Mukherjee A (2002)** Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid. *ChemBiol Interact*; **5**: 231-239.

**Paul Delamarche, Michel DufouR, Leon Perlemuter (2002)** Anatomie, physiologie, biomécanique en staps, Système digestif, , page 91.)

**Pitot H.C, Goldsworthy T, Moran S. (2006)** The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry*; **17**:133-146

**Pretlow TP, Barrow J B, et al (1991)** .aberrant Gryptscrypte: putative preneoplasticfaci in human colonic mucosacancer *Res*; **51**:1564-7.

**Rajabalian S (2008)**. Methanolic extract of *Teucrium polium* L. potentiates the cytotoxic and apoptotic effects of anticancer drugs of vincristine, vinblastine and doxorubicin against a panel of cancerous cell lines. *ExpOncol*; **30**(2): 133-138.

**Ramé A et Théron N. (2007)**. Chapitre 09 : L'appareil digestif. Anatomie et physiologie. P : 273.

**Rasekh H.R., Khoshnood-Mansourkhani M.J., Kamalinejad M. (2001)** Hypolipidemic effects of *Teucrium polium* in rats. *Fitoterapia*, **72** : 937-939.

**Sadraei H, Hajhashemi V, Ghannad A and Mohseni M (2001)** Antispasmodic effect of aerial part of *Teucrium polium* L. essential oil on rat isolated ileum in vitro. *Med J Islamic Rep Iran*; **14**: 355–8.

**Sanago R.,( 2006)**. Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université

Bamako(Mali): 53.

**Scotté F, Colonna. P et Andrieux J.U (2002).** Chapitre 10, Concérologie. Ed : Ellipses, Paris. P : 236, 244.

**Shahraki M.R., Arab M.R., Mirimokaddam E., Palan M.J. (2007)** The effect of *Teucrium polium* (Calpoureh) on liver function, serum lipids and glucose in diabetic male rats. Iranian Biomedical Journal, 11(1) : 65-68.

**Shakhanbeh J., Atrouce O. (2001)** *Teucrium polium* inhibits nerve conduction and carrageenan induced inflammation in the rat skin. Turk J Med Sci, 3:15-21.

**Sherwood. (2006).** Chapitre15: Appareil digestif. Physiology Hummaine. Ed : Boeck université, Paris. P : 465-503.

**Silverthorn G.D, Ober. C, Garrison. W.C et Silverthorn. C. A (2007).** Physiologie humaine, Ed : Pearson. Paris. P : 675-674. (Franck Pellestor. Histologie De L'appareil Digestif-23-26. (91).

**Stoner, D. G., & Mukhtar, H. (1995).** Polyphenols as cancer chemopreventive agents. Journal of Cellular Biochemistry, 22, 169–180.

**Suleiman M.S., Abdul-Ghani A.S., Al-khalil S., Amin R. (1988)** Effect of *Teucrium polium* boiled leaf extract intestinal motility and blood pressure. Journal of Ethnopharmacology, 22 : 111-116.

**Takayama, T.,Miyanishi, K., Hayashi, T., Kukitsu, T., Takanashi, K., Ishiwatari, H., Kogawa,T., Abe, T., Niitsu, Y., (2005).** Aberrant crypt foci: detection, gene abnormalities, and clinical usefulness. Clinical Gastroenterology and Hepatology 3, S42–45.

**Terry P, Ekbohm A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A. (2001)** Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective. Int J Cancer; 91(4):585-7.



**Todaro, M., Francipane, M.G., Medema, J.P., and Stassi, G. (2010).** Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology* 138, 2151–2162.

**Tsao, R.,( 2010).** Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients* 2, 1231–1246.

**Vainio, H., & Weiderpass, E. (2006).** Fruit and Vegetables in Cancer Prevention.*Nutrition and cancer*, 54(1), 111–142

**Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, et al (2013).** Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62, 812-23.

**Viguiet J, Bourlier P, Karsenti D, Calan de L, Danquechin Dorval E (2003)** Cancer du colon. *Gastro- Entérologie*; 9: 1-18

**Weitz,J., Koch,M., Debus,J., Hohler,T., Galle,P.R., and Buchler,M.W. (2005).** Colorectal cancer. *Lancet* 365:153-165.

**Xu, X. L., J. Yu, H. Y. Zhang, M. H. Sun, J. Gu, X. Du, D. R. Shi, P. Wang, Z. H. Yang and J. D. Zhu (2004).** "Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis." *World J Gastroenterol* 10 (23): 3441-54.

**Yazdanparast R, Esmaeili MA and Ashrafi J (2005).** Teucriumpolium extract effects pancreatic function of streptozotocin diabetic rats: A histopathological examination. *Iran Biomed J*; 9(2): 81-85.

# Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet préventif de l'extrait aqueux d'une plante *Teucrium polium*, contre le développement des lésions pré-néoplasiques : les foyers de cryptes aberrantes ou FCA, induites chimiquement chez le rat.

Cette étude a été réalisée sur un groupe de 15 rats males wistar répartis en 03 lots : un lot témoin, un lot traité par le carcinogène (DMH), et un lot traité par le DMH et l'extrait aqueux de la plante *Teucrium poluim* (DMH+TP).

Les résultats obtenus ont montré que l'injection du carcinogène à une dose de 40mg/ kg de poids corporel pendant 8 semaines, a provoqué une diminution de la croissance corporelle, des altérations morphologiques au niveau de la muqueuse colique des rats qui sont révélés par la formation des foyers de cryptes aberrantes (FCA) qui sont des lésions pré-néoplasiques, avec infiltration des cellules inflammatoires.

Cependant, l'administration de l'extrait aqueux de *Teucrium polium* a amélioré la croissance corporelle des rats, a réduit significativement le nombre total d'FCA par colon et la multiplicité des foyers 2 cryptes. De plus, notre traitement a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires.

En conclusion, l'extrait de *Teucrium polium* possède un effet protecteur contre la progression des lésions préneoplasiques induites dans le colon chez le rat.

# Abstract

The objective of our study is to evaluate the preventive effect of aqueous extract of the plant *Teucrium polium*, against the development of precancerous lesions: Aberrant Crypt Foci or ACF, induced chemically in the rat.

This study was carried out of 15 male wistar rats divided into 3 groups: a control group, a carcinogen-treated group (DMH), and the last group treated with DMH and the aqueous extract of the plant *Teucrium polium* (DMH + TP).

The results obtained showed that injection of the carcinogen at a dose of 40 mg / kg of body weight for 4 weeks caused a decrease in body growth, morphological alterations in the colonic mucosa of the rats which were revealed by the formation of aberrant crypt foci (FCA) which are pre-neoplastic lesions, with infiltration of inflammatory cells.

Aqueous extract of *Teucrium polium* administration, has improved the body growth of the rats, significantly reduced the total number of CFA per colon and the multiplicity of 2 cryptus foci. In addition, our treatment decreased the infiltration of inflammatory cells.

In conclusion, the extract of *Teucrium polium* has a protective effect against the progression of precancerous lesions chimically induced in the rat.

# الملخص

إن الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير المستخلص المائي لنبات *Teucrium polium* ضد تطور

جروح ما قبل الأورام في غشاء القلون : بؤر الأقبية المشوهة المستحدثة كيميائيا عند الفئران.

وقد أجريت هذه الدراسة على خمسة عشرة فأر (ذكور) من فصيلة *wistar* مقسمة إلى ثلاث

مجموعات : مجموعة الشاهد مجموعة معالجة بمادة مسرطنة DMH ومجموعة أخيرة

معالجة ب DMH المستخلص المائي لنبات *Teucrium polium*

أظهرت النتائج المحصل عليها ان حقن المادة المسرطنة بجرعة أربعون ملغ/كلغ من وزن الجسم لمدة

أربع أسابيع أدى إلى انخفاض في نمو الفئران , تغيرات مورفولوجية للغشاء المخاطي للقلون والتي تظهر

بتكون بؤر الأقبية المشوهة FCA والتي تظهر عبارة عن جروح في الغشاء المخاطي للقلون مع

تشكل خلايا التهابية .

المعالجة بالمستخلص المائي لنبات *Teucrium polium* أدى إلى تحسن في نمو الفئران ,

انخفاض عدد بؤر الأقبية المشوهة وتضاعف الأقبية في البؤر , بالإضافة إلى انخفاض تشكل الخلايا

الالتهابية .

كخلاصة المستخلص المائي لنبات *Teucrium polium* له تأثير وقائي ضد تطور جروح

ما قبل الأورام في غشاء القلون المستحدثة كيميائيا عند الفئران.

Année universitaire : 2018/2019	Présenté par : - <i>REMMECHE Kenza</i> - <i>BENCHOUIA Kahina</i>
<i>Mémoire présente en vue de l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire</i>	
<b>Intitulé</b> <b>Etude de l'effet protecteur de l'extrait aqueux de <i>Teucrium polium</i> contre la formation des foyers de cryptes aberrantes chez le rat</b>	
<b>Résumé</b>  <p>L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet préventif de l'extrait aqueux d'une plante <i>Teucrium polium</i>, contre le développement des lésions précancéreuses : les foyers de cryptes aberrantes ou FCA, induites chimiquement chez le rat.</p> <p>Cette étude a été réalisée sur 15 rats males wistar répartis en 03 groupes : un groupe témoin, un groupe traité par le carcinogène (DMH), et le dernier groupe traité par le DMH et l'extrait aqueux de la plante <i>Teucrium polium</i> (DMH+TP).</p> <p>Les résultats obtenus ont montré que l'injection du carcinogène à une dose de 40mg/ kg de poids corporel pendant 4 semaines, a provoqué une diminution de la croissance corporelle, des altérations morphologiques au niveau de la muqueuse colique des rats qui sont révélés par la formation des foyers de cryptes aberrantes (FCA) qui sont des lésions pré-néoplasiques, avec infiltration des cellules inflammatoires.</p> <p>L'administration de l'extrait aqueux de <i>Teucrium polium</i> a amélioré la croissance corporelle des rats, a réduit significativement le nombre total d'FCA par colon et la multiplicité des foyers 2 cryptes. De plus, notre traitement a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires.</p> <p>En conclusion, l'extrait de <i>Teucrium polium</i> possède un effet protecteur contre la progression des lésions précancéreuses induites chimiquement chez le rat.</p>	
<b>Mots clés : <i>Teucrium polium</i> , FCA, Cancérogénèse colique</b>	
<b>Date de soutenance : 25/07/2019</b> <span style="float: right;"><b>Sous la direction: RAHMOUNE Houria</b></span>  <b>Jury d'évaluation :</b> <b>Présidente de jury : MESSAOUDI saber (MAA) (UFM1)</b> <b>Rapporteur : RAHMOUNE Houria (MAA) (UFM1)</b> <b>Examinatrice : MECHATI Chahinez (MAA) (UFM1)</b>	