

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 broncho-pulmonaire : Etude comparative de
l'effet anti-inflammatoire du pollen, de la cire et du miel
sur deux modèles murins d'inflammation.**

Présenté par : MAAFI Khouloud
HARIZI Ferialle

Le 17/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadrant : ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2022 - 2023

Remerciement

Avons tout nous tenons à remercier "ALLAH" le tout puissant qui nous a donner la force ainsi que la patience afin de mener ce travail.

*Nous tenons tout d'abord à remercier chaleureusement notre encadreur Dr. **ARIBI Boutheyne.**, de nous avoir fait confiance dans la gestion de ce travail avec une certaine autonomie tout en inculquant en nous un esprit de chercheur afin de nous surpasser dans tout ce qu'on a entrepris. On vous remerciez fortement pour votre compétence, vos judicieux conseils ainsi que votre patience.*

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de nos profonds respects.

*Nos sincères remerciements à Madame **MECHATI Chahinez** qui nous a accompagnés durant toute la période de notre étude ainsi que pour votre assistance, soutien, bienveillance et l'ensemble de vos enseignements, efforts durant notre cursus universitaire.*

Veillez accepter par ce travail le témoignage de toute notre reconnaissance ainsi que notre gratitude.

Merci.



*Nos remerciements particuliers à Dr. **MESSAOUDI Sabar**, d'avoir dirigé cette thèse avec beaucoup de sérieux, et de nous avoir fournies les moyens et l'assistance nécessaire en assurant notre partie pratique dans les meilleures conditions. Pour votre simplicité, générosité et votre patience dont vous avez su faire preuve malgré les charges académiques et professionnelles.*

*Nous remercions sincèrement le chef de département de biologie animale Mr **MADACI Brahim** et tout le personnel de l'université de Frères Mentouri.*

Merci.



Dédicace

Je dédie cette thèse ;

*Aux mains propres qui ont enlevé de mon chemin les épines de l'échec,
À ceux qui ont dessiné mon chemin avec des lignes de confiance et d'amour,
A l'ensemble de ma famille.*

*Et principalement, à celle qui m'a entourée de son amour et de sa tendresse,
Celle qui se sacrifie pour mon propre confort,
Celle qui m'a soutenu et encouragée tout au long de ma vie scolaire,
Celle qui est présente au quotidien,
A **ma chère mère**, cette réussite c'est à toi aussi que je la dois.*

*A celui qui m'a toujours épaulé,
Celui qui m'a appris le sens du travail, la patience et la détermination,
Celui qui n'a jamais épargné un effort pour mon bien,
Son soutien fut une lumière dans tout mon parcours,
A **mon cher père**.*

*A mes chères sœurs ; **Wafa, Samah et Nahla**
Pour tous ces moments partagés ensemble,
Chacune de vous partage une bonne partie de ma réussite,
Pour votre présence constante qui m'a apporté beaucoup d'aide,
Mes piliers, mes exemples, mes premiers supporteurs et ma plus grande force.*



*A ma petite nièce **Lilyane**,
Notre boule d'énergie,
La joie de la maison,
Elle a laissé sa touche durant la rédaction de mon travail avec son ultime
ambiance.*

*A mes chères amies ;
Mes copines qui méritent un million de remerciements et tous les câlins que je
peux vous faire.
Mon binôme adorée **Feriel**, la plus gentille avec qui on a pu accomplir ce
travail.*

*A l'ensemble du groupe choisi par nos meilleurs professeurs
Que ce mémoire portera des traces indélébiles d'une équipe qui a été exemplaire.*

*A mon cher cousin et meilleur ami, **Mouder**
Qui était là durant tout mon parcours universitaire,
Qui était la réponse pour tous les obstacles,
Qui me soutient et me donne de la force avec son énergie.*

Khouloud

Dédicace

Tout d'abord, je remercie **ALLAH** le tout grand et puissant qui m'a permis de poursuivre et réussir mon parcours universitaire.

Je dédie ce travail à une personne qui m'est très chère au cœur ma **maman** que j'aime plus que tout au monde, à celle qui m'a donné la vie, doté d'une éducation digne, qui c'est toujours sacrifier pour que je puisse arriver à cela, celle qui m'a protégé, soutenue, encouragé à aller de l'avant ainsi que d'arriver au sommet de mes études, celle qui m'a appris de ne jamais abandonner ces rêves et ambitions jusqu'à les réaliser.

À mon très cher **papa**, qui est mon plus grand exemple dans la vie, celui qui n'a ménagé aucun effort dans mon éducation, et qui m'a inculqué et appris d'être une personne brave et responsable et surtout le vrai sens du travail sérieux, celui qui a travaillé toute sa vie pour nous assurer et élever dans les meilleures conditions, à celui qui était toujours présent pour moi et qui m'a encouragé sans cesse et d'avoir toujours œuvré à m'encourager et à aller de l'avant.

À ma grande sœur **Rym** que je ne puisse la remercier assez pour tout ce qu'elle a fait pour moi, d'être toujours à mes côtés, celle qui m'a dorloté et forgé, et combler d'amour, celle qui m'a aidé et encourager depuis toujours, celle qui représenter depuis toujours et jusqu'à présent une deuxième maman.

À mon grand frère **Walid** que j'aime énormément, celui qui m'a toujours soutenue afin de pousser loin mes études et de ne jamais abandonner, mature et sage, ces conseils m'ont toujours permis de garder le cap et d'aller de l'avant. Celui qui m'a accordé sa confiance et son amour, je ne pourrais le remercier assez.



*A ma très chère sœur **Loubna** qui était depuis mon enfance plus qu'une sœur, celle que je considère parfois une meilleure amie parfois une maman, celle qui était toujours un exemple pour moi de force ainsi que d'ambitions, celle qui m'a comblé d'amour, soutien, encouragement, compréhension.*

*A mes belles petites princesses, mes nièces **Riyame, Jade** et **Line** que j'aime énormément, celle qui m'ont permis de connaître la meilleure sensation au monde d'être une tante.*

*A mes deux petits princes, mes neveux, **Ifyes** et **Anis** qui ont éclairés notre petite famille et nous ont apportés avec eux tout pleins de joie et d'amour.*

Vous êtes tout ce dont j'ai de plus cher dans ce monde et j'espère vous avoir rendu à travers ce modeste travail une partie du bonheur et de fierté que vous m'aviez toujours apporter. Puisse DIEU vous garder pour moi.

A mes meilleurs amis

***Hiba** et **Amira**, que j'ai connue depuis l'âge de 11 ans jusqu'à présent, vous étiez toujours à mes côtés et on a tant traversé ensemble tout les trois, je vous souhaite de réaliser vos plus grands rêves et que du bonheur et que dieu préserve notre amitié.*

***Aya**, je me rappelle jusqu'à maintenant le premier jour de notre belle rencontre, je me souviens encore de notre table du lycée, nous avons tellement de très beaux souvenirs ensemble, je te toujours considérer une sœur pour moi et non une meilleure amie, je te souhaite tout le bonheur du monde.*

Noor, que je connais depuis l'enfance mais que j'ai appris à connaître le mieux cette dernière année, celle qui m'a toujours encourager, tu restes l'amie qui a toujours su placer les bons mots à chaque fois qu'il le fallait je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie.

Merci de m'avoir accompagné durant toute ces années, d'avoir toujours été là à mes côtés, merci pour les aventures, les fous rires, les sorties et toutes ces journées passées avec vous. Merci pour ces moments de bonheur, de joie et de souffrance et de déprime parfois, ces souvenirs seront gravés à jamais dans ma mémoire et j'espère vous avoir toujours dans ma vie, votre présence est indispensable ; Je vous souhaite plein de réussite et d'épanouissement dans vos vies respectives.

*A mon binôme, **Khouloud** merci pour toutes ces années de fac, tous les moments passés et partagés depuis la 3ème année, merci d'avoir accomplie ce travail avec moi, ce fut un long périple, mais la route en valait la peine, merci pour tous tes efforts, ton implication et ton sérieux.*

Merci à tous mes amis pour les plus beaux souvenirs, Dallel, Insaf, Yousra, Sourar, Sirine, Asma, Ines, lina, Hasna, Rania, Assala, Nidal, Khaoula, Iberahim, Haithem et Abdou

A tous mes autres amis dont je n'ai pas cité le nom, car je ne pourrais tous les citer, ceux qui m'ont soutenus de près ou de loin tout au long de ma vie et de mon parcours durant ces 25 ans.

Feriel

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des illustrations

Introduction

CHAPITRE I : CANCER DU POUMON

I. Introduction

II. Anatomie des poumons 4

 II.1. Les bronches 5

 II.2. Les alvéoles pulmonaires 6

III. La physiologie respiratoire 6

IV. La vascularisation 6

 IV.1. La circulation fonctionnelle (pulmonaire) 6

 IV.2. La circulation nourricière (bronchique) 7

V. L'innervation 7

VI. Le cancer du poumon 8

 VI.1. Etiologie 8

 VI.1.1 Le tabagisme 9

 VI.1.2 Les produits chimiques dangereux 9

 VI.1.3 La pollution atmosphérique 9

 VI.2. Les types histologiques des cancers broncho-pulmonaires 9

 VI.2.1. Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) 10

 VI.2.1.1. Les adénocarcinomes 10

 VI.2.1.2. Le carcinome épidermoïde 12

 VI.2.1.3. Les carcinomes à grandes cellules 13

 VI.2.2. Cancer du poumon à petites cellules (CPPC) 14

 VI.3. La classification histo-pronostique du cancer broncho-pulmonaire 17

 VI.4. Carcinogénèse bronchique 18

VII. Diagnostic	22
VII.1 Le bilan diagnostique	22
VII.1.1 La radiographie thoracique	22
VII.1.2 Le scanner thoracique ou tomодensitométrie (TDM).....	22
VII.1.3 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique).....	22
VII.2 Bilan d'extension	23
VII.2.1 La fibroscopie bronchique	23
VII.2.2 La broncho-fibroscopie.....	23
VII.2.3 Les examens endoscopiques	23
VII.2.4 Le scanner TEP-TDM.....	23
VII.2.5 La médiastinoscopie.....	23
VII.3 Examens complémentaires.....	23
VII.3.1 Echographie ou scanner du foie	24
VII.3.2 Scintigraphie du squelette	24
VII.3.3 Confirmation du diagnostic : Examen anatomopathologique.....	24
VIII. Les traitements	24
VIII.1 La chirurgie.....	25
VIII.2 La chimiothérapie	25
VIII.3 La radiothérapie	25
VIII.4 Thérapies ciblées	25
VIII.4.1 Les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK).....	25
VIII.4.2 Les anti-VEGF (bevacizumab).....	26
VIII.5 Immunothérapie.....	26
VIII.6 Autres thérapies	26
VIII.6.1 Traitement par la médecine chinoise (Traditional Chinese Medicine TCM).....	26

CHAPITRE II : MIEL, CIRE ET POLLEN

I. Miel	28
I.1 Origine.....	28
I.1.1 Miel de miellat.....	28

I.1.2 Miel de nectar	29
I.2 Types du miel	29
I.2.1 Miel mono floraux.....	29
I.2.2 Miel poly floraux.....	29
I.3 Composition du miel	30
I.4 Propriété physico-chimiques	31
I.5 Conservation du miel.....	33
I.6 Activités biologiques du miel	34
I.6.1 Activité anti-oxydante	34
I.6.2 Activité antimicrobienne	35
I.6.3 Activité anti-inflammatoire	35
II. Pollen	36
II.1 La pollinisation	36
II.1.1 L'autopollinisation.....	36
II.1.2 La pollinisation croisée	36
II.2 Composition chimique du pollen	36
II.3 Structure du grain de pollen	36
II.4 Conservation du pollen	37
II.5 Activités biologiques du pollen.....	37
II.5.1 Activité dynamisant et valeur nutritive.....	37
II.5.2 Activité anti-oxydante.....	38
II.5.3 Activité immunostimulante.....	38
II.5.4 Activité antimicrobienne.....	38
II.5.5 Activité antiallergique.....	38
II.5.6 Activité détoxifiante	38
II.5.7 Activité anti-inflammatoire.....	39
III. Cire.....	39
III.1 Composition de la cire.....	39
III.2 Caractéristiques physico-chimiques et sensorielles.....	40
III.3 Récolte de la cire	41
III.4 Conservation de la cire	41

III.5 Les différents types de cire.....	42
III.5.1 Cire des vieux rayons (noire)	42
III.5.2 Cire d’opercules	42
III.5.3 Cire jaune (Cera falva)	42
III.5.4 Cire blanche (Cera alba).....	43
III.5.5 Cire gaufrée	43
III.6 Activités biologiques de la cire	44
III.6.1 Activité antioxydante	44
III.6.2 Activité antimicrobienne	45
III.6.3 Activité lié au D-002	45
III.6.4 Activité anti-inflammatoire	45
III.6.5 Usage en cosmétologie.....	45

CHAPITRE III : PARTIE PRATIQUE

I. Matériel et méthodes	46
I.1 Matériel.....	46
I.1.1 Produits de la ruche	46
I.1.1.1 Miel	46
I.1.1.2 Pollen.....	46
I.1.1.3 Cire.....	47
I.1.2 Choix des animaux	47
I.2 Méthodes	48
I.2.1 Pommade de pollen	48
I.2.2 Pommade de cire	48
I.2.3 Traitement des souris.....	50
I.2.3.1 Induction de l’arthrite par le Xylène	51
I.2.3.2 Induction de l’arthrite par le formaldéhyde.....	54
I.3 Les paramètres suivis au cours du traitement	54
I.3.1 le poids	54
I.3.2 Aliment.....	54

I.3.3 Evolution de l'œdème (inflammation des oreilles)	55
I.3.3.1 Évaluation de l'œdème	55
I.3.3.2 Mensuration du poids des oreilles gauche et droite.....	56
I.3.4 Evolution de l'œdème (inflammation des pattes).....	57
I.4 Analyses statistiques.....	58
II. Résultat	59
II.1 Effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment	
II.1.1 Inflammation des oreilles	59
II.1.1.1 Variation du poids.....	59
II.1.1.2 Consommation d'aliment.....	60
II.1.2 Inflammation des pattes	61
II.1.2.1 Variation du poids.....	61
II.1.2.2 Consommation de l'aliment.....	62
II.2 L'œdème	66
II.2.1 L'œdème de l'oreille	66
II.2.1.1 Photographie de l'oreille droite (œdémateuse) des souris	66
II.2.2 L'œdème de la patte.....	70
II.2.2.1 Photographie de la patte droite (œdémateuse) des souris	70
II.2.2.2 Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse.....	71
II.2.2.3 Pourcentages d'inhibition de l'œdème (%inh)	72
II.2.2.4 Poids des pattes.....	73
III. Discussion	74

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

Résumé

Abstract

ملخص

ACE	Activité de l'eau
ACTH	Adrenocorticotropin hormone
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AIS	Anti-inflammatoire stéroïdiens
CBP	Cirrhose biliaire primitive
CIS	Chemical information system
C-kit	Recepteur Trans-membranaire
CO₂	Dioxyde de carbone
CPNPC	Cancer de poumon non à petites cellules
CPPC	Cancer de poumon à petites cellules
EBM	Evidence-Based Medicine
ERK	Extracellular Signal Regulated Kinase
GCN	Groupe control négatif
H₂O	L'eau
HCG	Human chorionic gonadotrophin
HER2	Human epidermal growth factor receptor
HGF	Hepatocyte Growth Factor
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITK	Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogen homolog
L'EGFR	Epidermol Growth Factor Receptor
MEK	Methyle Ethyl Ketone
MET/ TEM	Transmission Electron Microscopy
MMP	Metalloprotease Patricielle Inhibitor
NSE	Neuron Specific Enolase
O₂	Oxygène
OD	Oreille droite

- OG** Oreille gauche
- OIE** Organisation mondiale de la santé animale
- OMS** Organisation mondiale de la santé
- PD** Patte droite
- PG** Patte gauche
- PI3K** Phosphatidyl 3- kinase
- SCF** Stem Cell Factor
- TCM** Traditional Chinese Medicine
- TDM** Tomodensitométrie
- TEP** Tomographie par Emission de Positrons
- TIMP3** Tissue Inhibitor of Metallo-Protéase
- TNM** Tumeur, Nœud, Métastase
- UV** Ultra violets

Figure 01. Anatomie du système respiratoire	4
Figure 02. Arbre broncho-pulmonaire	5
Figure 03. La structure des poumons.....	6
Figure 04. Alvéoles pulmonaires.....	7
Figure 05. Circulation pulmonaire.....	8
Figure 06. Innervation pulmonaire.....	9
Figure 07. Taux d'incidence du cancer des poumons dans quelque région dans le monde	10
Figure 08. Répartition des cas de cancer selon la localisation chez l'homme	10
Figure 09. Types des cancers.....	13
Figure 10. Hyperplasie adénomateuse atypique.....	14
Figure 11. Différents sous-types architecturaux des adénocarcinomes pulmonaires.....	15
Figure 12. Carcinome malpighien et Dysplasie sévère.....	16
Figure 13. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	17
Figure 14. Carcinome à petites cellules	18
Figure 15. Les ingrédients actifs du miel.....	28
Figure 16. L'origine du miel.....	29
Figure 17. La cristallisation du miel.....	33
Figure 18. La structure du grain de pollen.....	37

Figure 19. Schéma représentant les différentes méthodes de conservation du pollen.....	37
Figure 20. Schéma représentant les étapes de la récolte de la cire.....	41
Figure 21. Conservation de la cire	41
Figure 22. La cire noire et Opercule.....	42
Figure 23. Cire d'abeille jaune.....	43
Figure 24. Feuilles de cire gaufrée.....	44
Figure 25. Miel de montagne.....	46
Figure 26. Pollen.....	47
Figure 27. La cire.....	47
Figure 28. Détermination des poids des souris.....	49
Figure 29. Application du traitement (miel, pollen et cire) sur les oreilles des souris (A et B).....	51
Figure 30. Application du Diclofénac sodique sur les oreilles des souris.....	51
Figure 31. Injection du xylène sous l'oreille droite des souris.....	52
Figure 32. Injection de formaldéhyde au niveau de la patte droite de la souris.....	54
Figure 33. Mensuration du diamètre de l'oreille droite.....	55
Figure 34. Séparation des oreilles des souris.....	56
Figure 35. Mensuration du poids des oreilles avec une balance de précision.....	56
Figure 36. Mensuration de l'épaisseur des pattes des souris (A ; avec une règle. B ; avec un pied à coulisse électronique digital).....	57
Figure 37. Effet du (miel, cire et pollen) sur le poids des souris.....	60

Figure 38. Effet du (miel, cire et pollen) sur la consommation d'aliment.....	61
Figure 39. Effet du (miel, cire et pollen) sur le poids des souris.....	62
Figure 40. Effet du (miel, cire et pollen) sur la consommation d'aliment.....	63
Figure 41. Représentation photographique de l'oreille droite (œdémateuse) des souris dans le modèle d'inflammation induite par le xylène.....	66
Figure 42. Effet de l'application locale du xylène sur l'oreille droite de souris chez tous les groupes expérimentaux.....	67
Figure 43. Effet de l'application locale du xylène sur l'oreille droite de souris chez tous les groupes expérimentaux.....	68
Figure 44. Effet de l'application locale du miel, cire et pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le xylène.....	69
Figure 45. Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'inflammation induite par le formaldéhyde.....	70
Figure 46. L'effet de l'administration locale de (miel, cire et pollen) sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde.....	71
Figure 47. L'effet des produits de la ruche (miel, cire et pollen) sur le poids des pattes droites inflammées à la fin de l'expérience (J8).....	73

Tableau 01. 8eme classification TNM du cancer du poumon.....	20
Tableau 02. Différents stades cliniques des cancers broncho-pulmonaires.....	22
Tableau 03. Les compositions moyennes du miel.....	30
Tableau 04. Température de conservation du miel.....	34
Tableau 05. Caractéristiques sensorielles et physico-chimiques de la cire d'abeille.....	40
Tableau 06. Traitement des souris (Inflammation des oreilles).....	50
Tableau 07. Traitement des souris (Inflammation des pattes).....	53
Tableau 08. L'effet de (miel, cire et pollen) sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J4 et J8.....	72

Introduction



L'inflammation ou réaction inflammatoire est un processus physiologique conçu pour alerter le système immunitaire, ce mécanisme naturel va se mettre en place quand l'organisme subit une agression : chimique, toxique, microbienne ou traumatique (**Xu et Larbi., 2018**). L'inflammation représente une stratégie de défense fondamentale qui domine toute l'histoire de la médecine, avec de nombreux travaux qui lui sont consacrés ; cet intérêt découle du fait que les maladies graves et les lésions tissulaires résultent de réponses inflammatoires persistantes (**Tounsi et Boulefkhad, 2018**).

La réaction inflammatoire est essentiellement locale, avec une mobilisation de cellules qui jouent un rôle primordiale dans l'inflammation, les globules blancs. Localement les globules blancs sécrètent des molécules qui vont conduire à une vasodilatation des vaisseaux. Cette dernière permet l'afflux d'autres cellules qui viennent en renfort pour lutter contre l'agression. Si l'inflammation ne peut pas être contrôlée, le système de défense devient de plus en plus important, avec une mise en place d'une réponse du système immunitaire (**Janeway et al., 2009**).

L'inflammation comprend deux formes différentes ; aigu qui est non spécifique, elle agit très rapidement, les acteurs principaux sont des cellules capables de détruire l'agresseur, comme les polynucléaires ou les macrophages. Au deuxième type c'est l'inflammation chronique, elle se met en œuvre lorsque l'agression locale n'est pas contrôlée, ce pendant les mécanismes de défenses de l'organisme vont s'amplifier et faire appel au système immunitaire. L'inflammation chronique est le lit du cancer (**Coussens et Werb, 2002**).

De nombreuses maladies inflammatoires chroniques responsables d'une grande variété de maladies, notamment les maladies cardiovasculaires, les cancers, le diabète, l'arthrite, maladie d'Alzheimer, maladies pulmonaires et maladies auto-immunes (**Aribi, 2016**).

Suite à cette inflammation chronique un cancer broncho-pulmonaire peut s'approuver, ce dernier est une tumeur maligne se développant à partir de l'épithélium bronchique puis envahissant secondairement le poumon.

Beaucoup d'études ont approuvé que les traitements utilisés telle que la chimiothérapie, la radiothérapie..., qui ont des effets secondaires très nocifs sur les patients, et face à cette situation, afin de minimiser les effets secondaires de ces substances de synthèse ; l'idée d'une partie de la communauté scientifique est de se tourner vers la médecine traditionnelle pour

vérifier la sûreté et l'efficacité des substances naturelles d'origine végétale, fongique ou animale et établir des règles scientifiques pour leur utilisation (**Foughalia, 2017**).

Notre travail a pour but d'utiliser des produits naturels qui sont (miel, cire et pollen), afin de montrer leurs activités anti-inflammatoires et leurs effets bénéfiques.

C'est dans ce contexte général que notre travail a été mené pour une étude comparative des deux tests suivants :

- L'expérience sur des oreilles de souris par les produits de la ruche (cire, miel et pollen) pour tester leurs effets anti-inflammatoire (traitement préventif/application local).

- L'expérience sur des pattes de souris par les produits de la ruche (cire, miel et pollen) pour tester leurs effets anti-inflammatoire (traitement thérapeutique/application local).

*Chapitre I : Cancer
broncho-pulmonaire*



I. Introduction

Pour se maintenir en vie, l'organisme doit produire une quantité d'énergie suffisante. Cette dernière est obtenue par la combustion des molécules apportées par l'alimentation, selon un processus d'oxydation, au cours duquel le carbone et l'hydrogène se combinent avec l'oxygène (O₂) et forment du dioxyde de carbone et de l'eau (CO₂ et H₂O). La consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone sont donc indispensables à la vie.

Par conséquent, l'organisme humain a besoin d'un organe conçu pour éliminer le dioxyde de carbone du sang circulant et pour absorber l'oxygène de l'air ambiant à une vitesse suffisamment rapide pour les besoins de l'organisme, même pendant un effort maximum. C'est le système respiratoire qui permet l'entrée d'oxygène dans l'organisme et l'élimination du dioxyde de carbone (**Broche, 2015**).

Le système respiratoire commence au niveau du nez et de la bouche et se poursuit par les voies respiratoires et les poumons. L'air pénètre dans le système respiratoire à travers le nez et la bouche, passe par le pharynx et par le larynx. Ce passage est protégé par un petit lambeau de tissu, appelé épiglotte, qui ferme automatiquement l'entrée du larynx lors de la déglutition, évitant que la nourriture et les liquides passent dans les voies respiratoires (**Tortora, 2017**) (**Figure.01**).

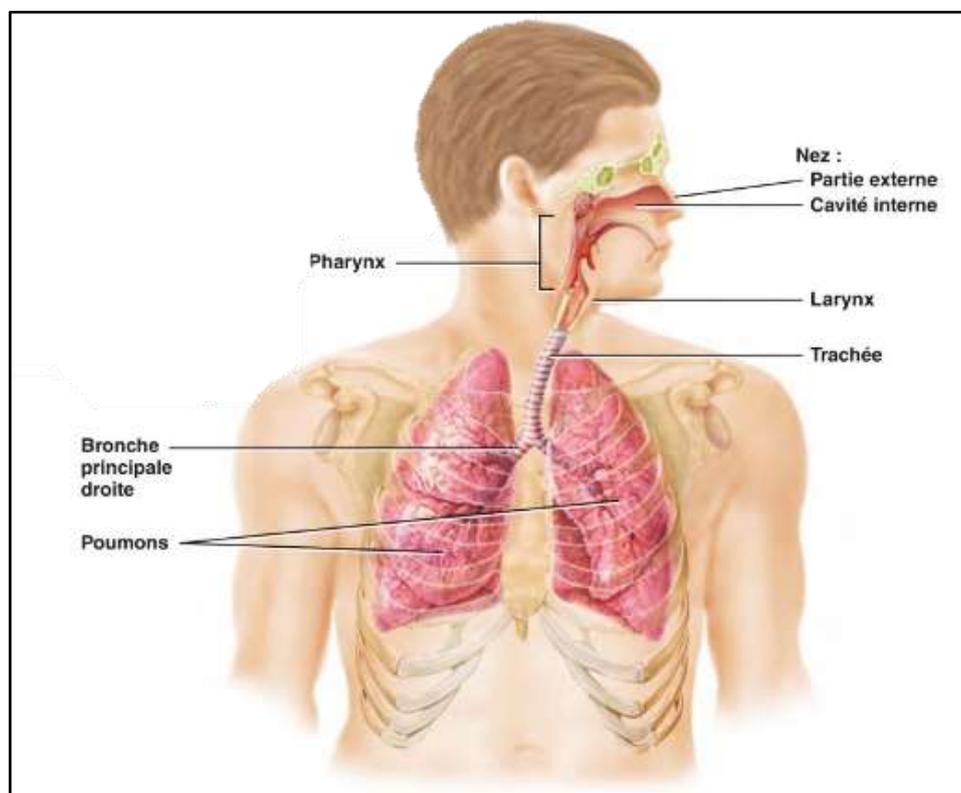


Figure 01. Anatomie du système respiratoire (**Tortora, 2017**).

II. Anatomie des poumons

Les poumons sont les organes essentiels du système respiratoire. Ce sont des organes pairs et asymétriques où siègent les échanges gazeux assurant l'hématose. Ils sont situés dans la cage thoracique et sont entourés par les plèvres (**Figure.02**).

Au nombre de deux, les poumons occupent la majeure partie de la cavité thoracique. Ils sont séparés par le cœur et d'autre structure du médiastin, lequel divise la cavité thoracique en deux compartiments distincts sur le plan anatomique (**Michard et al., 2013**).

Le poumon droit est plus grand et plus large que le poumon gauche, il est divisé en trois lobes séparés par deux scissures. La scissure horizontale sépare le lobe supérieur du lobe moyen ; la scissure oblique sépare le lobe moyen du lobe inférieur.

Le poumon gauche est un peu plus petit que le droit parce que le cœur s'enfonce vers le côté gauche de la cavité thoracique. Il ne compte par ailleurs que deux lobes : le lobe supérieur et le lobe inférieur, séparés par la scissure oblique (**Michard et al., 2013**).

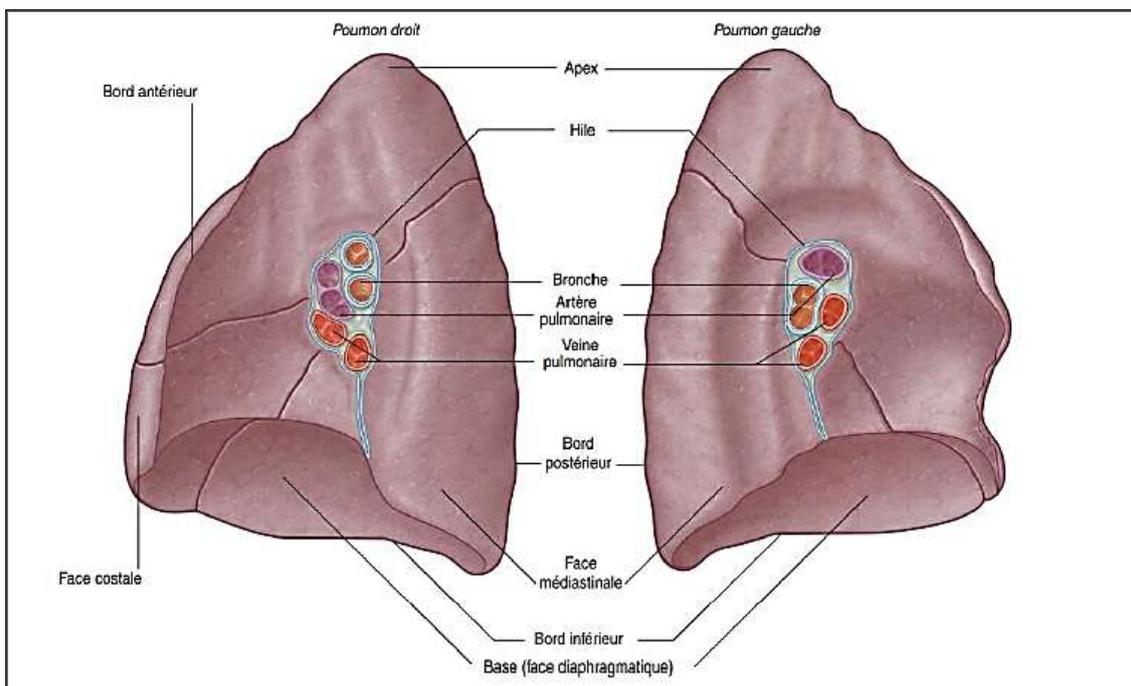


Figure 02. La structure des poumons (**Richard et al., 2015**).

Pour optimiser les échanges gazeux, un grand nombre de mammifères possède une structure arborescente composée de voies respiratoires (bronches) et d'alvéoles dont l'organisation auto-similaire ou fractale permet de remplir efficacement le volume aéré. En effet, l'arbre pulmonaire est caractérisé par un branchement dichotomique sur plusieurs

génération, les ramifications étant de plus en plus courtes, étroites et nombreuses, pour finalement sous-tendre les structures alvéolaires regroupées en acinus. Chez l'homme, l'arbre bronchique comprend 23 générations dont les 16 premières (trachée, bronches, bronchioles et bronches terminales) ne participent pas aux échanges gazeux, c'est la zone de conduction. À partir de la 17^e génération les bronchioles terminales aboutissent aux acini, siège des échanges gazeux, où les premières alvéoles apparaissent le long des bronches dites respiratoires, et se densifient de plus en plus pour finalement former l'acinus (**Figure. 02**). Dans cette zone, la vitesse du flux d'air est très faible et donc le déplacement gazeux se fait principalement par diffusion moléculaire (gradient de concentration) (**Broche, 2015**).

II.1. Les bronches

A la hauteur du bord supérieur de la cinquième vertèbre thoracique, la trachée se divise en deux bronches principales. La bronche principale droite mène au poumon droit, tandis que la bronche principale gauche prend un chemin vers le poumon gauche (**Tortora et al., 2010**).

Une fois entrées dans les poumons, les bronches principales se subdivisent en ramifications plus petites qui mènent directement aux saccules alvéolaires. Celles-ci se prolongent par les conduits alvéolaires auxquels font suite les sacs alvéolaires et les alvéoles. L'ensemble de toutes ces arborescences forme l'arbre bronchique [(**Marieb, 2008**), (**Riquet, 2014**)] (**Figure 03**).

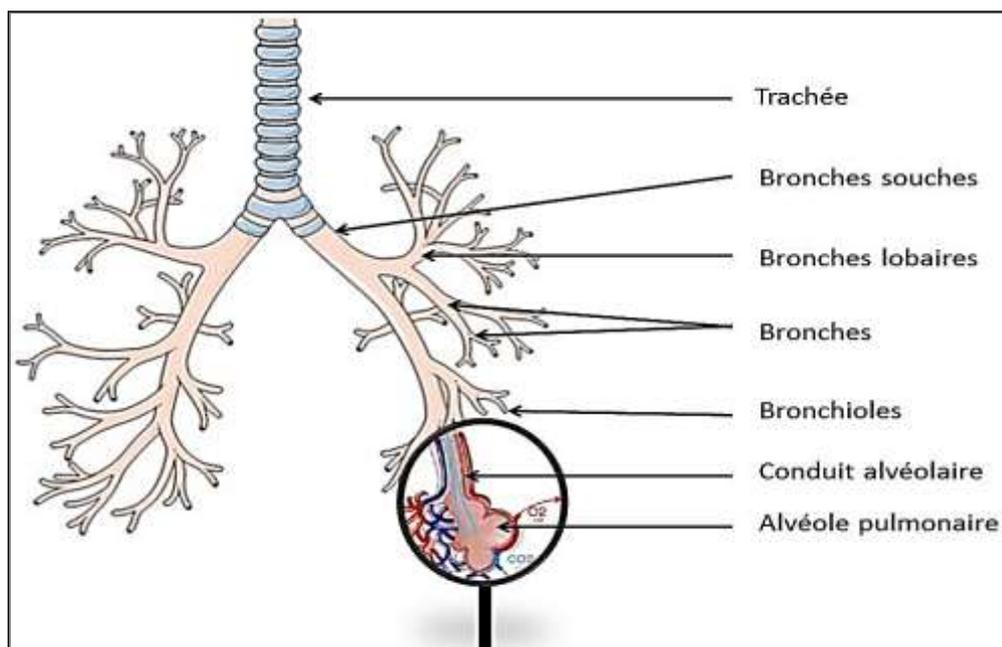


Figure 03. Arbre broncho-pulmonaire (**Marieb, 2008**).

I.2. Les alvéoles pulmonaires

Les alvéoles sont de petits «sacs» poreux, en forme de bulle, où se déroulent les échanges gazeux avec le sang. Chaque alvéole est entourée de vaisseaux très fins, appelés capillaires, dont elle est séparée par une membrane (**Figure.04**) (**Beaudry, 2010**).

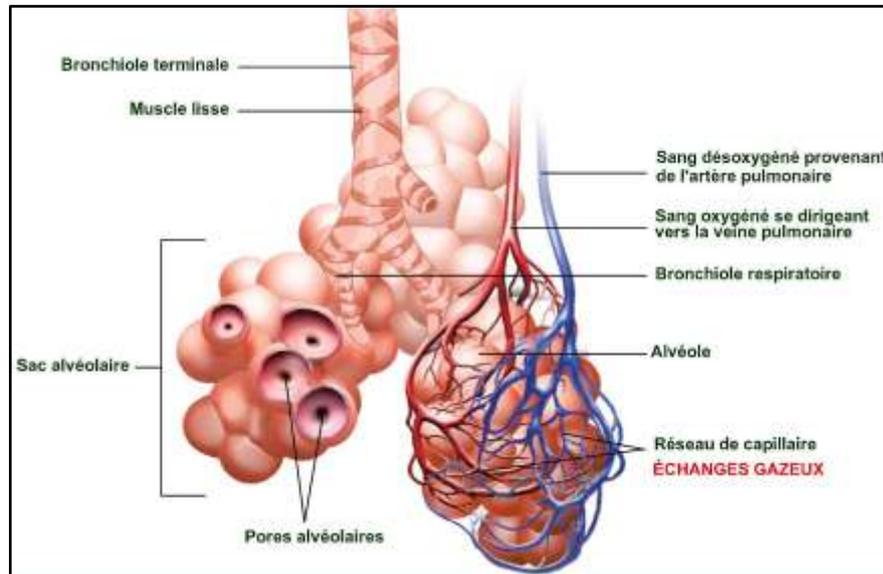


Figure 04. Structure des alvéoles pulmonaires (**Blausen Medical, 2014**).

III. La physiologie respiratoire

Le transport de l'O₂ et du CO₂ dépendent de 4 processus distincts : La ventilation pulmonaire ; mouvement des gazes dans et hors des poumons,

- L'étape alvéolaire ; la diffusion alvéolo-capillaire,
- L'étape sanguine ; le transport des gaz par l'intermédiaire du système circulatoire,
- L'étape tissulaire ; le passage des gaz des capillaires vers les tissus (respiration cellulaire) (**Marrieb et al., 2014**).

IV. La vascularisation

Les poumons sont irrigués par une double circulation sanguine, la circulation pulmonaire et la circulation bronchique (**Provencher et al., 2013**).

IV.1. La circulation fonctionnelle (pulmonaire)

Elle est assurée par les artères pulmonaires, qui suivent le trajet des bronches et de leurs divisions, ainsi que les veines pulmonaires, drainant le sang des capillaires alvéolaires. Elles

se jettent dans les grosses branches des veines pulmonaires en assurant le drainage du sang oxygéné vers l'oreillette gauche (**Provencher et al., 2013**) (**Figure. 05**).

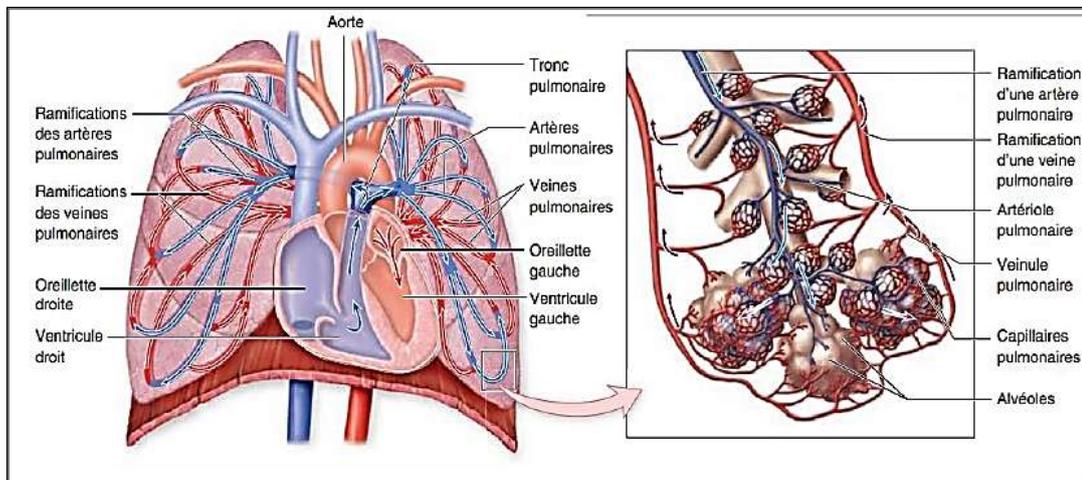


Figure 05. Circulation pulmonaire (**Michard et al., 2013**).

IV.2. La circulation nourricière (bronchique)

Assurée par les artères et les veines bronchiques ; les artères venant de l'aorte et transportant du sang oxygéné, et les veines allant soit au côté droit ou gauche du cœur (**Provencher et al., 2013**).

V. L'innervation

L'innervation des poumons est assurée par le système nerveux autonome. L'innervation sympathique est responsable de la dilatation des bronches, elle contracte les artères bronchiques et fait décroître les sécrétions. Pour l'innervation parasympathique, par le nerf pneumogastrique, elle a pour rôle de contracter les bronches, stimuler la bronchoconstriction et relâcher les artères bronchiques tout en pouvant provoquer une hypersécrétion (**Michard et al., 2013**) (**Figure. 06**).

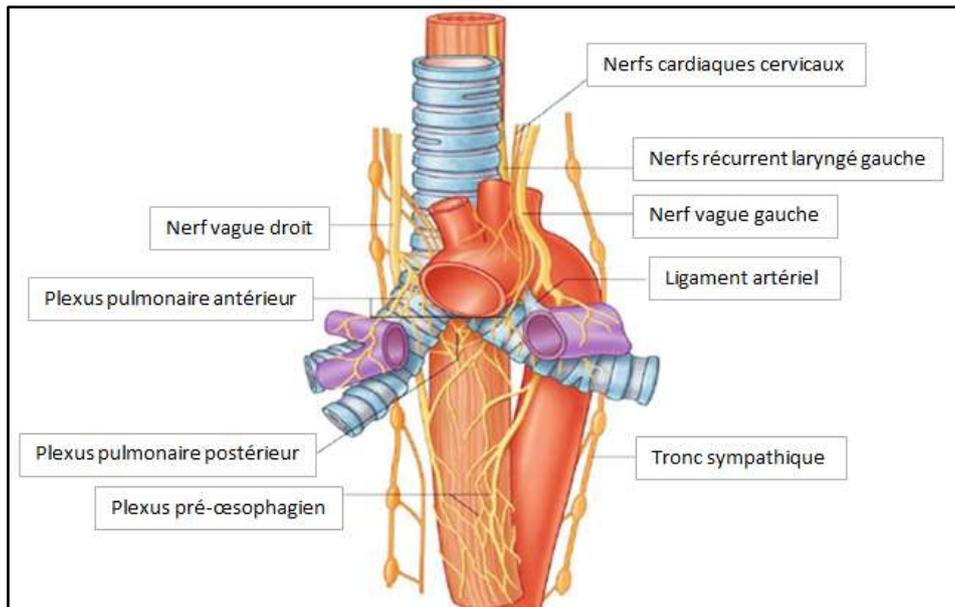


Figure 06. Innervation pulmonaire (Michard *et al.*, 2013).

VI. Le cancer du poumon

Le cancer du poumon, ou cancer broncho-pulmonaire, est le type de cancer le plus répandu à travers le monde depuis 1985. En 2002, 1,35 millions de nouveaux cas ont été comptabilisés, soit 12,4% nouveaux cas. C'était également la principale cause de décès par cancer avec 1,18 millions de décès (17,6%) par cancer à travers le monde. En France, le sex-ratio est de 6/1 alors qu'il est de 2 à 3/1 aux Etats-Unis (Boffetta, 2006).

Ce cancer résulte de la transformation maligne de l'épithélium qui tapisse les voies aériennes intra-thoraciques (trachée et bronches), c'est un cancer grave dont la fréquence élevée est liée en grande partie à la consommation de tabac ainsi qu'à certaines expositions professionnelles et pollutions atmosphériques et domestiques. Le pronostic de ce cancer est médiocre avec une survie à 5 ans de 15 % (Clément-Duchêne, 2010).

VI.1. Etiologie

Le cancer du poumon survient lorsque les cellules du poumon subissent une mutation ou un changement, et différents facteurs peuvent être à l'origine de cette mutation.

Comme le poumon est de par sa fonction exposé très intimement à l'air, cette modification des cellules pulmonaires se produit lorsque les personnes respirent des substances dangereuses et toxiques (Tortora, 2018).

VI.1.1 Le tabagisme

Le principal facteur du cancer bronchique est le tabac, incriminé dans plus de 90% des cas (Teyar *et al.*, 2017). Il contient 7000 substances chimiques, 70 d'entre eux sont des cancérigènes en particulier la nicotine (Sakhri *et al.*, 2019). En outre, le tabagisme augmente le risque de complications post-opératoires et diminue la tolérance et l'efficacité des traitements médicaux (chimiothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie) (Underner *et al.*, 2014).

VI.1.2 Les produits chimiques dangereux

L'exposition à certains produits chimiques dangereux présente un risque de cancer broncho-pulmonaire. Ces produits ont été reconnus par l'agence internationale de recherche contre le cancer étant des agents cancérigènes pulmonaires pour l'homme tels que l'amiante, l'uranium, l'arsenic, le cadmium, le chrome, le nickel et certains produits pétroliers (Soskolne *et al.*, 2010).

VI.1.3 La pollution atmosphérique

La pollution de l'air extérieur, principalement causée par les émissions provenant des transports, de la production d'énergie, des usines, des installations industrielles et de l'agriculture. Qu'ils s'agissent de gaz d'échappement des moteurs diesel, de l'émission de radon, d'hydrocarbures polycycliques aromatiques, de certains rayonnements ionisants, de la silice et du cadmium (Trédaniel *et al.*, 2011).

VI.2 Les types histologiques des cancers broncho-pulmonaires

Il existe deux primordiaux types en fonction de l'origine des cellules des bronches dont ils sont natifs ou issus

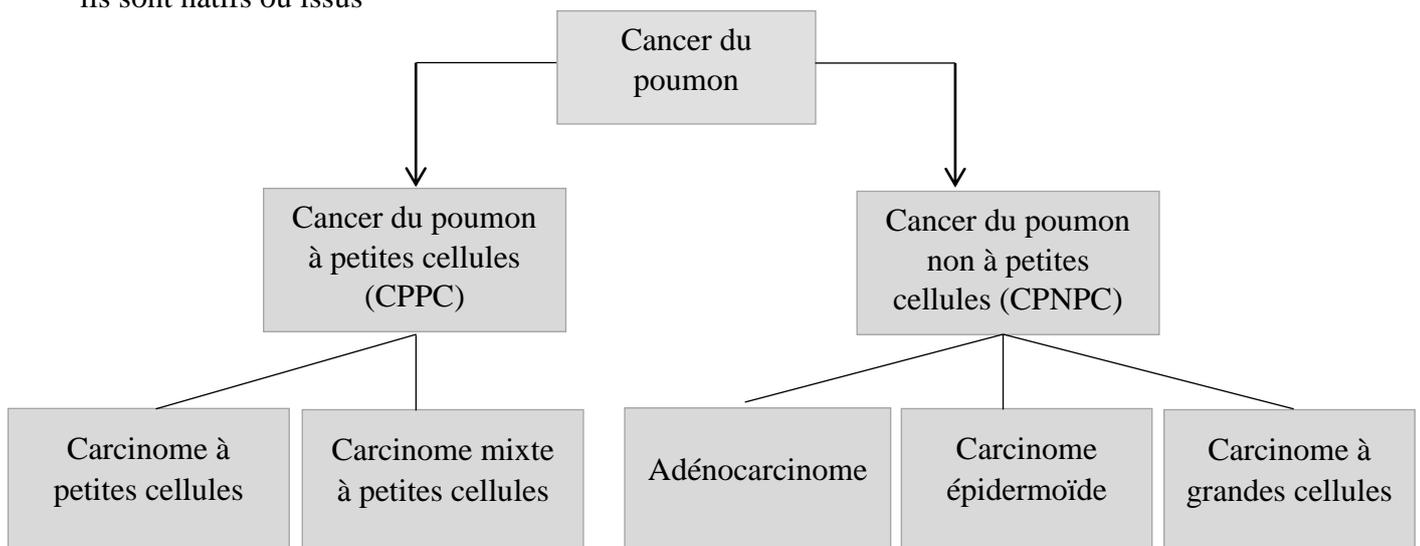


Figure 09. Types des cancers du poumon.

VI.2.1 Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Les cancers bronchiques non à petites cellules (CPNPC) est le type le plus courant, il représente près de 85 % des cas de cancer du poumon (**Siegel *et al.*, 2013**).

Ce type de cancer se développe et se propage à d'autres parties du corps plus lentement que le cancer du poumon à petites cellules. Il est séparé en trois sous-types histologiques :

- les adénocarcinomes ; représentent 45% des cas,
- les carcinomes épidermoïdes ; représentent 30-35% des cas,
- les carcinomes à grandes cellules ; représentent 5-10% des cas (sans différenciation malpighienne ou glandulaire nette).

Ces cancers sont désignés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope, par opposition à l'autre carcinome (CPPC). Le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus tapissent les voies aériennes des poumons (**Siegel *et al.*, 2013**).

VI.2.1.1 Les adénocarcinomes

➤ Lésions précancéreuses

L'hyperplasie adénomateuse atypique alvéolaire est un aspect de lésion précancéreuse souvent retrouvées autour des adénocarcinomes. Elle se caractérise par une hyperplasie des pneumocytes tapissant les parois alvéolaires avec des anomalies cytonucléaires discrètes. Le concept actuel est ; que l'hyperplasie alvéolaire atypique est un précurseur de l'adénocarcinome invasif, en particulier du carcinome bronchioloalvéolaire (**Duruisseaux, 2015**).

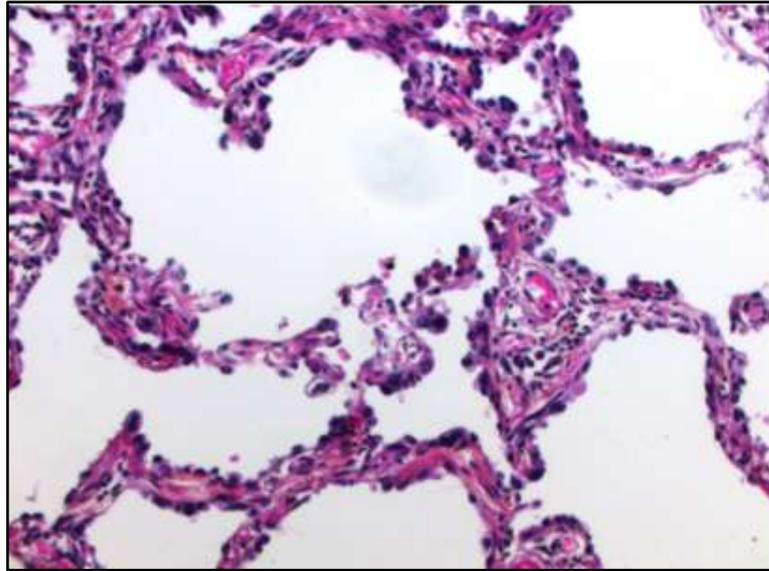


Figure 10. Hyperplasie adénomateuse atypique (HES x 200) (Moreau, 2017).

➤ **Macroscopie**

L'adénocarcinome se localise volontiers en périphérie dans les régions sous-pleurales. Il est habituellement bien limité bien qu'il puisse exister des aspects spiculés, irréguliers. Au niveau des bronchioloalvéolaires, la structure des alvéoles n'est pas détruite, elles sont tapissées de cellules cancéreuses ; radiologiquement l'image est alors celle d'une pneumonie. Les adénocarcinomes présentent divers degrés de différenciation glandulaire et elles peuvent ou non former des papilles (Chater, 2014).

➤ **Histologie**

Il existe quatre sous-types architecturaux selon la classification de l'OMS :

1. **Acineux** ; les cellules tumorales forment de petits amas au sein desquels on retrouve de petites cavités.
2. **Papillaire** ; les cellules tumorales recouvrent des expansions conjonctives en doigt de gant appelées papilles qui sont situées dans des cavités creusées dans des massifs tumoraux.
3. **Solide à sécrétion mucineuse** ; les cellules tumorales sont disposées en nappes ou en massifs sans agencement particulier dans un stroma fibreux.
4. **Bronchioloalvéolaire** (pur, non-invasif) ; les cellules tumorales revêtent les parois alvéolaires en respectant l'architecture absolue du tissu pulmonaire (Chater, 2014).

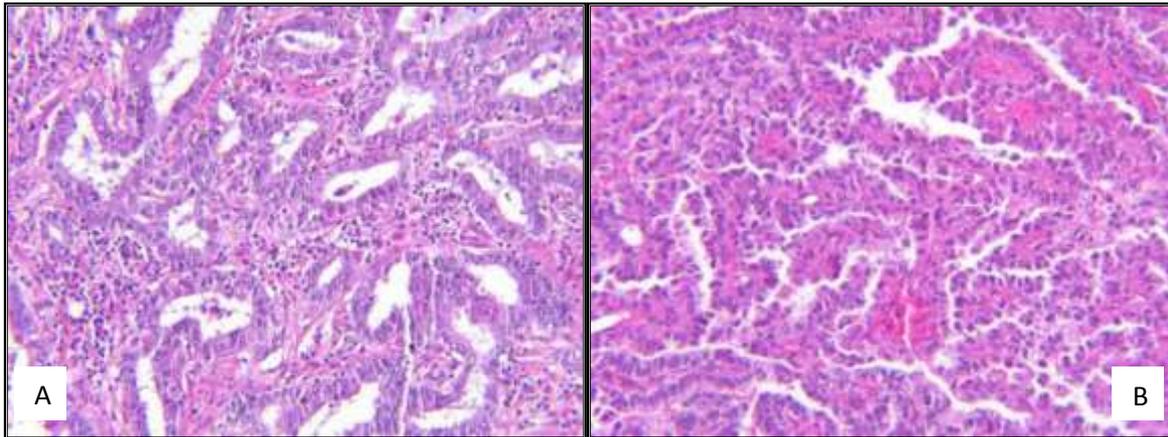


Figure 11. Différents sous-types architecturaux des adénocarcinomes pulmonaires (A ; adénocarcinome acineux, B ; adénocarcinome papillaire) (HES x 200) (Travis, 2011).

VI.2.1.2 Le carcinome épidermoïde

➤ Lésions précancéreuses

Dans la métaplasie malpighienne, l'épithélium bronchique de type respiratoire, composé de cellules caliciformes et de cellules ciliées, est remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié appelé malpighien. Il ne s'agit pas d'une lésion précancéreuse.

Une anomalie de maturation, appelée dysplasie, peut survenir sur un épithélium métaplasique est considérée comme une lésion précancéreuse. Elle se caractérise par une désorganisation architecturale et des anomalies cytonucléaires des cellules malpighiennes. On distingue les dysplasies légères, moyennes ou sévères (Vignaud, 2016).

Une dysplasie sévère peut être considérée comme un carcinome *in-situ* (ou intra-épithélial). Dans ce cas, il n'y a pas de rupture de la lame basale et d'infiltration tumorale du chorion (Figure.12) (Vignaud, 2016).

➤ Macroscopie

Ce type tumoral se manifeste généralement à l'aide d'un bourgeon endobronchique, qui sont facilement accessibles en proximal par fibroscopie. Parfois, une masse péribronchique proximale infiltre le tissu pulmonaire adjacent. Les masses pulmonaires périphériques sont plus rares.

La tumeur peut être creusée en son centre par une nécrose. Dans ce cas, elle ne doit pas être confondue cliniquement avec un abcès pulmonaire (Vignaud, 2016).

➤ **Histologie**

Cette prolifération tumorale produit des massifs solides ou creusés par une nécrose centrale. Ils sont constitués de grandes cellules qui correspondent plus ou moins aux cellules malpighiennes. En particulier, les ponts d'union intercellulaires et la kératine produits par les cellules tumorales présenter sous la forme d'une dyskératose (kératinisation de cellules isolées) ou d'une parakératose (cellule kératinisée à noyau pycnotique).

Selon le degré de différenciation, on distingue les tumeurs bien, moyennement et peu différenciées. Et selon le degré de kératinisation, des formes kératinisantes, non ou peu kératinisantes (**Vignaud, 2016**).

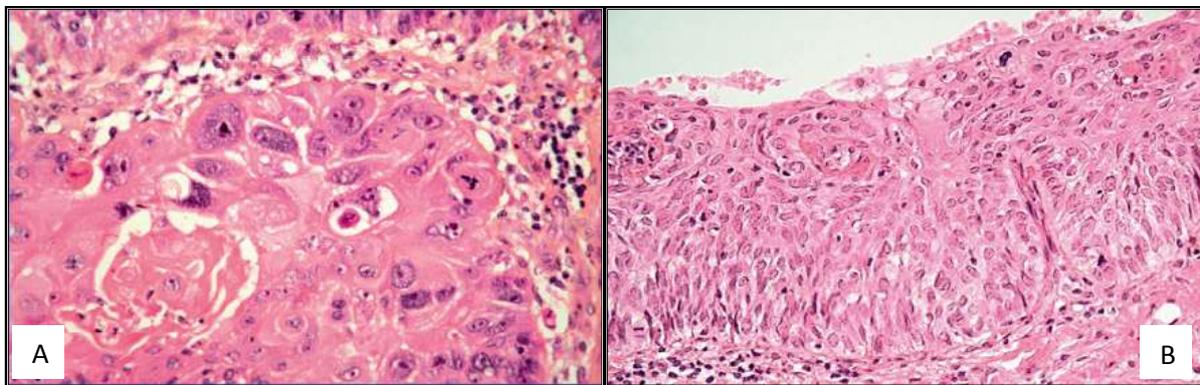


Figure 12. Les lésions précancéreuses des carcinomes épidermoïde, A ; Carcinome malpighien. B ; Dysplasie sévère (A ; HES \times 400, B ; HES \times 200) (**Lantuejoul, 2014**).

VI.2.1.3 Les carcinomes à grandes cellules

C'est un carcinome indifférencié non mucosécrétant, où les cellules tumorales sont de taille significatives par rapport aux quelques cellules apoptotiques dans l'amas. Le cytoplasme est bien préservé, de quantité modérée et dense à finement vacuolisé.

Il existe des modifications cellulaires suggérant des ponts intracellulaires, typique de la différenciation malpighienne et visibles localement. Les noyaux sont ronds à ovales avec une motte chromatinienne grossière, ainsi qu'une membrane épaisse et lisse. Les nucléoles sont multiples, bombées, irréguliers et isolés avec un rapport nucléo/cytoplasmique élevé (**Rouquette, 2019**).

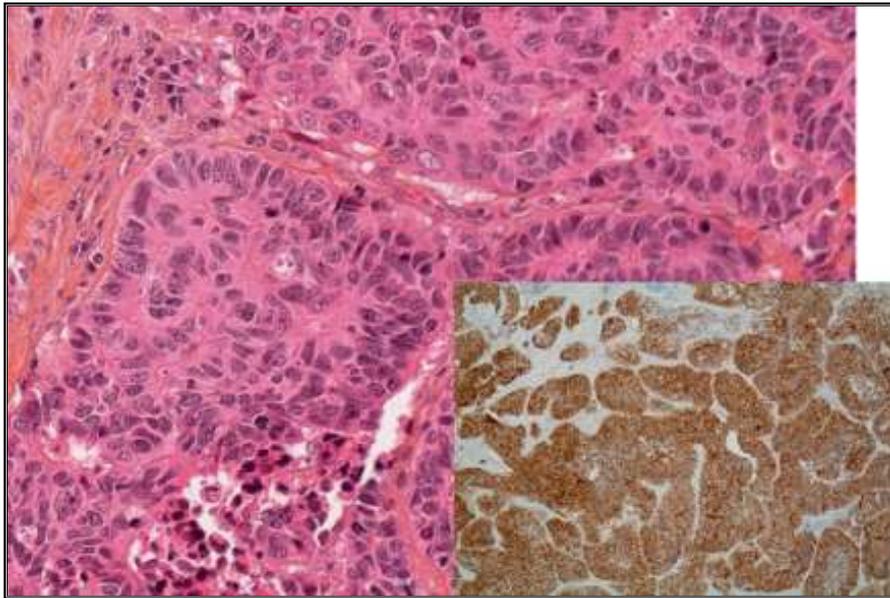


Figure 13. Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (HES×200) ; expression immunohistochimique du CD56 (bas à gauche, Immunohistochimie anti-CD56 × 200) (Lantuejoul, 2014).

VI.2.2 Cancer du poumon à petites cellules (CPPC)

Selon les statistiques, les cancers du poumon à petites cellules représentent 15% des cas. Ces cancers surviennent le plus souvent chez les fumeurs, quel que soit leur âge. La majorité des CPPC se manifestent par des tumeurs hilaires ou médiastin pulmonaire ; plus rarement, ils peuvent se présenter comme une tumeur périphérique, isolée (moins de 10% des cas) (Bamba Diakite, 2015).

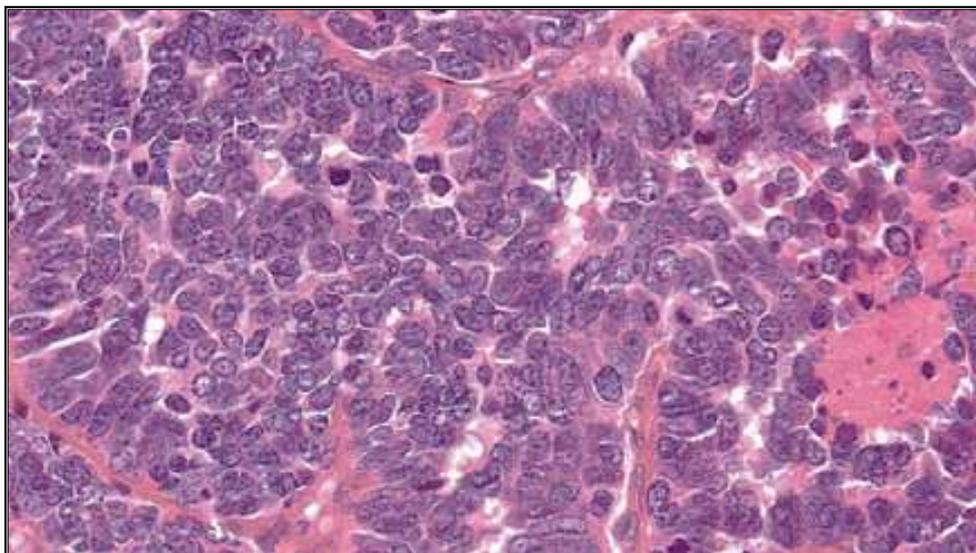


Figure 14. Carcinome à petites cellules (HES, × 400) (Lantuejoul, 2014).

On distingue les formes intra-thoraciques pures et les formes extra-thoraciques d'emblée, ces deux formes présentent une progression extrêmement rapide, qui peut être observée localement et à distance. De plus, ils s'accompagnent souvent de syndrome paranéoplasique endocrinien.

La maladie est généralement mortelle en quelques mois, le temps de doublement étant en moyenne de 30 à 40 jours (**Elfouzi et al., 2007**).

Le CPPC est distinct des autres cancers broncho-pulmonaires selon un ensemble de caractéristiques :

- Un temps de doublement extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours,
- Un pouvoir métastatique très important, par voie lymphatique et sanguine rendant inutile une approche thérapeutique chirurgicale,
- Une très grande sensibilité à la chimiothérapie ainsi qu'à la radiothérapie,
- Une forte probabilité de rechute.

Ce sont ces caractéristiques qui rendent ces cancers uniques et les distinguent des autres cancers du poumon. Le cancer du poumon à petites cellules (CPPC) est la tumeur qui provient de cellules neuroendocrines qui sont généralement dispersées dans l'épithélium bronchique (**Depierre, 2006**).

➤ **Macroscopie**

Il s'agit de tumeurs à développement proximal, hilare avec extension médiastino-pulmonaire. Elles se présentent beaucoup plus rarement sous la forme d'un nodule pulmonaire périphérique (**Travis et al., 2015**).

• **CPC hilare** : il provient de la muqueuse des troncs bronchiques, s'étend le long des axes bronchiques, s'infiltré dans les parois avec rétrécissement irrégulier des lumières. Il envahit les ganglions lobaires, hilaires et médiastinaux. Cette dilatation explique les aspects d'élargissement des éperons bronchiques et de compression extrinsèque observés à l'endoscopie.

• **CPC périphérique** : est de type nodulaire. Il tend à remplir les espaces alvéolaires sans entraîner de lésions septales. A la coupe, les tumeurs sont blanchâtres et très friables en raison d'un stroma fibreux très grêle (**Travis et al., 2015**).

➤ **Histologie**

Le sous-type coat-cell est constitué de cellules uniformes qui sont 1 à 1,5 fois la taille d'un lymphocyte. Le cytoplasme est presque absent. Les noyaux sont hyper-chromatiques et contiennent de la chromatine fine, dispersée et de petits nucléoles. Le sous-type intermédiaire est fait de grandes cellules rondes ou polygonales avec un cytoplasme un peu plus abondant. Les noyaux sont moins hyper-chromatiques. Les cellules de ces deux sous-types sont arrangées en rubans. Ces tumeurs sont volontiers très nécrotiques.

Parfois, deux composants sont présents, l'un correspondant au carcinome bronchique à petites cellules typique et l'autre à un carcinome épidermoïde ou à un adénocarcinome. Il s'agit alors de la variante composite. En microscopie électronique, la présence de granules neuro-sécrétoires est très évocatrice d'un diagnostic de carcinome bronchique à petites cellules.

L'immunohistochimie montre une coloration positive pour de nombreux peptides et hormones (ACTH, somatostatine, β HCG, prolactine, bombésine, Neuron Specific Enolase (NSE), chromogranine, synaptophysine) (**Kanté, 2022**).

➤ **Les formes topographiques**

Nous distinguons plusieurs formes topographiques chacune de ces dernières se traduit d'une certaine manière

- 1. Les cancers périphériques ;** se traduisent à la radiographie par une opacité parenchymateuse loin du hile. Ils sont de découverte fortuite et inaccessibles à la bronchoscopie (**William et al., 2015**).
- 2. Les cancers de l'apex ;** se traduit par des douleurs thoraciques, une fonte musculaire des membres supérieurs ou des paralysies. Il représente une entité particulière de cancer bronchique du fait de leur localisation anatomique et de la complexité des extensions aux structures adjacentes (**Ferrière et al., 2015**).
- 3. Le syndrome de Pancoast–Tobias ;** se traduit par des douleurs thoraciques avec des déficits sensitifs par atteinte du plexus brachial (**Sellami et al., 2017**).
- 4. Le syndrome de Claude Bernard Horner ;** se traduit par un myosis, un ptosis et une énophtalmie (**Zoulati et al., 2017**).
- 5. Le cancer de la trachée ;** identique au cancer des grosses bronches car il est souvent épidermoïde (**William et al., 2015**).

VI.3 La classification histo-pronostique du cancer broncho-pulmonaire

Les deux types d'extension intra-pariétale de la tumeur ainsi que celle des métastases ganglionnaires représentent des facteurs pronostiques indépendants austères.

➤ La classification TNM

T : Tumeur primitive. N : Nœud (ganglion « nodes » en anglais), l'absence/présence et importance des métastases ganglionnaire régionales. M : signifie Métastases, l'absence/présence de métastases à distance.

Tableau 01. Classification TNM 8ème édition du cancer du poumon (**Chassagnon et al., 2017**).

TX	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
T0	Absence de tumeur identifiable.
Tis	Carcinome in situ.
T1	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches). • T1a (mi) Adénocarcinome minimalement-invasif • T1a ≤ 1cm • T1b > 1 cm et ≤ 2 cm • T1c > 2 cm et ≤ 3 cm
T2	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants : Envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, Envahissement de la plèvre viscérale, Existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive, • T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm • T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm ou associée à un (des) nodule(s) tumoral(aux) distincte ou envahissant directement : La paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), Le nerf phrénique, Le diaphragme. La plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
T4	<ul style="list-style-type: none"> Tumeur de plus de 7 cm ou associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, ou envahissant directement: • le médiastin, • le cœur ou les gros vaisseaux, • la trachée, • le diaphragme, • le nerf récurrent, • l'œsophage, • un(des) corps vertébral.
Nx	Envahissement locorégional inconnu.
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.

N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux.
N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases.
M1a	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne.
M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe.
M1c	Plusieurs métastases extra-thoraciques dans un seul ou plusieurs organes.

➤ **Stadification**

Tableau 02. Différents stades cliniques des cancers broncho-pulmonaires.

Carcinome occulte	TX N0 M0
Stade 0	Tis N0 M0
Stade 1A-1	• T1a (mi)N0 M0 • T1a N0 M0
Stade 1A-2	T1b N0 M0
Stade 1A-3	T1c N0 M0
Stade 1B	T2a N0 M0
Stade 11A	T2b N0 M0
Stade 11B	• T1, 2 N1 M0 • T3 N0 M0
Stade IIIA	• T1, 2 N2, M0 • T3 N1 M0 • T4 N0, 1 M0
Stade IIIB	• T1, 2 N3 M0 • T3, 4 N2 M0
Stade IIIC	T3, 4 N 3 M0
Stade IV-A	• Tout M1a • Tout M1c

VI.4 Carcinogénèse bronchique

La carcinogénèse se métamorphose en plusieurs étapes, compromettant une série de modifications chromosomiques et de mutations conduisant à l'activation des oncogènes et/ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs jusqu'à aboutir à l'acquisition des propriétés essentielles de la cellule cancéreuse.

Dans le CBP, le processus « multi-étapes » est évoquée suite à la présence de plusieurs mutations et le fait que l'exposition à un agent tel que le tabac ou l'amiante a souvent eu lieu plus de 20 ans avant le diagnostic. L'ordre dans lequel surviennent les altérations n'est pas complètement élucidé et clarifié [(Travis, 2004),(Chater, 2014)].

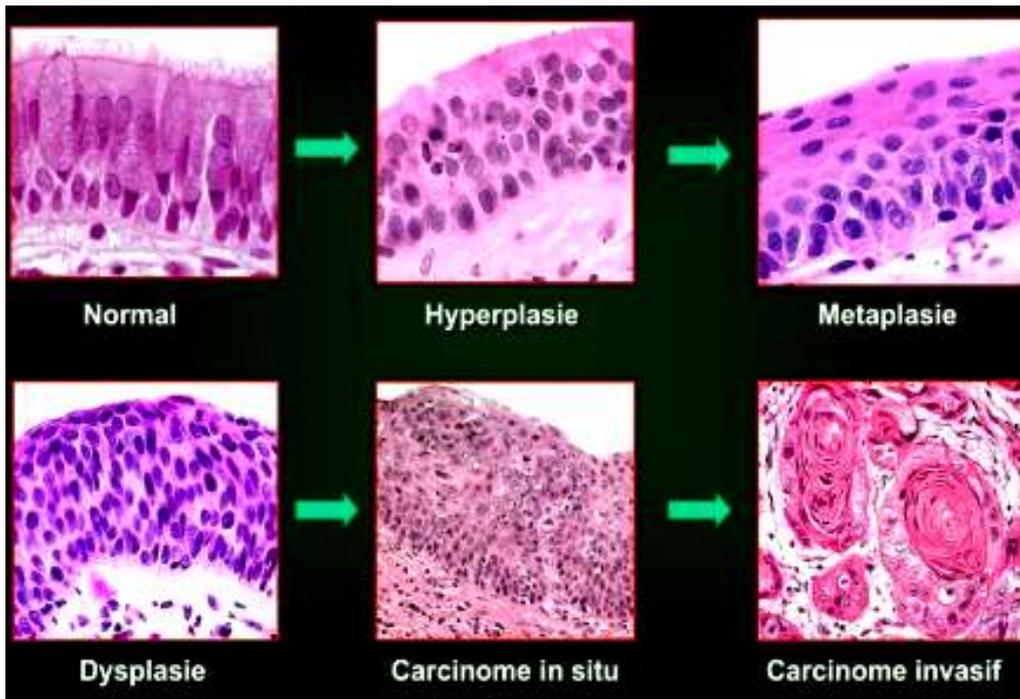


Figure15. Etapes de la carcinogenèse bronchique (Travis, 2004).

La classification de l'OMS est basée sur des critères précis pour distinguer les différents types de dysplasies et les CIS, lésions endo-bronchiques qui sont considérées comme les précurseurs des carcinomes épidermoïdes bronchiques.

Les critères, qui distinguent les dysplasies légères, modérées et sévères, reflètent la perte de polarité dans les couches de l'épithélium, la proportion d'atypies cellulaires (mitoses, augmentation de la densité cellulaire, diminution du rapport nucléo-cytoplasmique et anisocytose) et l'augmentation de l'épaisseur de l'épithélium.

Le CIS présentent une atteinte de toutes les couches de l'épithélium et des atypies cellulaires très marquées. Il se distingue de la dysplasie sévère par l'absence complète de maturation et par la perte de l'orientation des cellules entre les parties basales et liminales de l'épithélium (Mascaux, 2008).

VI.4.1 Anomalies des voies de signalisation des facteurs de croissance

➤ erbB2/HER2-neu

Le proto-oncogène HER2 (HER2/neu/c-erbB2) code pour la protéine HER2, un récepteur transmembranaire qui possède une activité tyrosine kinase dont elle appartient à la famille du récepteur au facteur de croissance épidermique l'EGFR : famille des HER.

Cette famille est composée de quatre membres :

- EGFR (HER1/ ErbB1),
- HER2/neu (ErbB2),
- HER3 (ErbB3),
- HER4 (ErbB4) (**Mazières et Milia, 2012**).

Les voies responsables par la liaison du ligand avec son récepteur sont Ras/RAF/MEK/ERK, Phosphatidyl 3- kinase (PI3K)/Akt (PKB) et également SRC, PLC γ , PKC.

La conséquence de ces activations de voies de signalisation est la prolifération, la survie, l'invasion et l'angiogenèse. ErbB2 est surexprimé dans 20 % - 35 % des CBNPC, quasi exclusivement des adénocarcinomes. L'amplification du gène est retrouvée dans 10- 20 % de ces cancers.

➤ **c-kit**

L'expression du récepteur tyrosine-kinase c-kit au stem cell factor (SCF) est dans plus de 70 % des lignées cellulaires de CBPC, tandis que la sécrétion par ces cellules de SCF témoigne d'une autocrinie rendant les CBPC autosuffisants vis à vis du SCF. Cependant, in vivo, la surexpression de c-kit dans les tumeurs apparaît beaucoup plus rare (moins de 20 %) (**Zalcman et al., 2006**).

➤ **Le récepteur à l'EGF (EGFR : Epidermol Growth Factor Receptor)**

Le récepteur à l'EGF (EGFR, ERBB-1 ou HER1) est un récepteur membranaire qui possède une activité tyrosine kinase. La famille des récepteurs à l'EGF se composent de 4 membres (HER1-4), ces derniers sont tous impliqués dans la cancérogenèse.

On retrouve le EGFR sur le chromosome 7 (**Gibault et al., 2014**). Elles sont principalement détectées dans 40 à 80 % des CBNPC (les adénocarcinomes, y compris dans les carcinomes mixtes adénosquameux, mais sont très rares dans les carcinomes épidermoïdes purs) (**Mascaux, 2014**).

L'amplification du gène EGFR est retrouvée dans 30% des carcinomes épidermoïdes et dans 15% des adénocarcinomes mais jamais dans les carcinomes à petites cellules. La surexpression d'EGFR est retrouvée dans 60 % des patients atteints de carcinome broncho-

pulmonaire non à petites cellules, elle serait associée à un plus mauvais pronostic (**Hirsch et al., 2003**).

➤ **C-met/HGF « Hepatocyte Growth Factor Receptor »**

On retrouve le gène MET sur le chromosome 7 et code pour récepteur tyrosine-kinase à l'HGF (HGF-R) ; c-met et l'Hepatocyte Growth Factor (HGF) présentent une boucle autocrine dont la présence a été associée à un pronostic péjoratif dans les CBNPC, et une néo-angiogenèse accrue. L'HGF a pour rôle dans la stimulation de la motilité cellulaire et les capacités d'invasion tumorale [(**Gibault et al., 2014**),(**Zalcman et al., 2006**)].

La surexpression de MET dans le cancer bronchique est fréquente. Elle est retrouvée davantage dans les adénocarcinomes (67%), que les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (57%), les carcinomes épidermoïdes (57%) et les cancers bronchiques à petites cellules (25%) (**Ruppert et al., 2011**). Dans les CBNPC, plusieurs mécanismes d'activation de MET ont été décrits, essentiellement surexpression et amplification (**Gibault et al., 2014**).

Nous pouvons observer Dans les CBPC une forte expression de c-met et 12 % des CBPC, 8% des adénocarcinomes pourraient présenter des mutations activatrices de c-met au niveau du domaine juxta-membranaire (**Zalcman et al., 2006**).

➤ **VEGF « Vascular Endothelial Growth Factor »**

Le Vascular Endothelial Growth Factor A est un facteur primordiale de croissance des cellules endothéliales, il a pour rôle la stimulation et à la fois la prolifération et la migration, nécessaires au façonnement de nouveaux bourgeons vasculaires.

Le gène p53 présente une voie de régulation négative dont elle permet un équilibre physiologique qui réprime la transcription du gène codant pour le VEGF. L'inactivation du p53 par mutation aboutit à faire pencher la balance vers le phénotype angiogénique (**Zalcman et al., 2006**). Ras, activé par une mutation oncogénique, peut induire l'activation des MMP 9, et par ailleurs induire la sécrétion de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

La méthylation du promoteur d'un inhibiteur des MMP, TIMP3, a été observée dans 20 à 25 % des CBNPC favorisant ainsi l'activation de MMP9. Cependant l'expression du VEGF dans des CBNPC a été associée à un potentiel métastatique accru et à un pronostic péjoratif (**Madelaine et Zalcman., 2005**).

➤ **BRAF**

La protéine BRAF est une kinase en aval de KRAS, elle consentit la transduction du message aux kinases MEK (MAPK). Des mutations activatrices de BRAF ont été identifiées dans environ 3 % des adénocarcinomes du poumon. Les patients sont le plus souvent fumeurs ou anciens fumeurs (**Gibault *et al.*, 2014**).

VII. Diagnostic

Le cancer du poumon reste longtemps asymptomatique, c'est pourquoi sa découverte se fait parfois de manière inattendue. En cas de suspicion de cancer du poumon, la démarche diagnostique débute systématiquement par un interrogatoire (**Van Schil *et al.*, 2019**).

Le diagnostic du cancer du poumon se fait en deux phases : le bilan diagnostique et le bilan d'extension.

VII.1 Le bilan diagnostique

VII.1.1 La radiographie thoracique

Basé sur l'utilisation de rayons X, cet examen thoracique doit être réalisé en première intention comme il permet de visualiser les poumons et de détecter des changements pouvant indiquer un cancer des bronches.

VII.1.2 Le scanner thoracique ou tomodensitométrie (TDM)

Le scanner thoracique ou tomodensitométrie (TDM), une méthode d'imagerie qui consiste à utiliser des rayons X pour obtenir des images précises (**Younsi, 2019**).

VII.1.3 IRM (Imagerie par Résonance Magnétique)

L'IRM est actuellement la seule technique qui permet d'effectuer une évaluation par imagerie non invasive sans irradiation. Elle peut montrer la taille et la forme d'une tumeur dans le poumon et son emplacement par rapport à d'autres structures du thorax, telles que les gros vaisseaux sanguins, les nerfs ou la moelle épinière (**Mordant *et al.*, 2010**).

VII.2 Bilan d'extension

Le but du bilan d'extension est de suggérer le traitement le plus approprié et d'approximer le pronostic du patient. Ce bilan des cancers bronchiques est différent en fonction des deux types CPPC ou CPNPC.

VII.2.1 La fibroscopie bronchique

C'est un examen très fréquemment utilisé, qui permet d'explorer les bronches et de faire éventuellement des prélèvements, ainsi qu'une aspiration pour un examen cytologique (CHU, Hopitaux de Rouen, 2017).

VII.2.2 La broncho-fibroscopie

Elle permet également de faire un lavage et un brossage pour une analyse cytologique (Fleury-Feith et Bernaudin, 2011).

VII.2.3 Les examens endoscopiques

Ce terme fait référence à tout examen effectué à l'aide d'un endoscope ; un tube flexible muni d'une caméra miniature. On distingue la bronchoscopie, l'échoendoscopie bronchique, la médiastinoscopie et l'échographie transpariétale (Bussièrès et Leone, 2017).

VII.2.4 Le scanner TEP-TDM

Est un examen d'imagerie qui combine deux techniques : la tomographie par émission de positrons (TEP) et la tomodensitométrie (TDM). Il permet de déceler les ganglions lymphatiques atteints et les métastases dans d'autres organes avec une plus grande précision qu'un simple scanner (Boujelbene *et al.*, 2011).

VII.2.5 La médiastinoscopie

Cet examen consiste à observer la région du thorax située entre les deux poumons (médiastin) à l'aide d'un endoscope, afin de voir si le cancer est propagé aux ganglions lymphatiques (Marcheix *et al.*, 2004).

VII.3 Examens complémentaires

Si le diagnostic de cancer est confirmé, des examens complémentaires sont menés afin de voir si la tumeur s'est étendue ou si elle a métastasé :

VII.3.1 Echographie ou scanner du foie

L'un de ces examens est pratiqué pour rechercher d'éventuelles métastases dans le foie.

VII.3.2 Scintigraphie du squelette

L'injection d'un produit faiblement radioactif qui se fixe sur les os permet de rechercher d'éventuelles métastases dans le squelette (**Ouvrier *et al.*, 2013**).

VII.3.3 Confirmation du diagnostic : Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique repose généralement sur l'analyse de biopsies ; le prélèvement tissulaire.

Le compte-rendu obtenu de cet examen précise le type histologique du cancer, afin de déterminer une stratégie thérapeutique optimale (**Brunelli *et al.*, 2009**).

VIII. Les traitements

L'objectif est avant tout de conduire le traitement le plus adapté pour chaque patiente afin de supprimer ou de ralentir l'évolution du cancer ou des métastases, de réduire le risque de récurrence, de traiter les symptômes causés par la maladie. En outre, il est important d'éviter les complications liées au traitement, de minimiser les séquelles thérapeutiques, de préserver la qualité de vie et proposer un soutien au patient (**Younsi, 2019**).

Le traitement est choisi en fonction des paramètres suivants :

- le type de cellules (carcinome à petites cellules, non à petites cellules)
- le stade de la maladie
- l'état de la fonction pulmonaire
- la résistance du système cardiovasculaire
- l'état de santé général, les autres maladies et l'âge du patient

Ces méthodes sont utilisées soit seules, soit en association ou à la suite les unes des autres (**Ligue suisse contre le cancer, 2019**).

VIII.1 La chirurgie

Le principe du traitement par chirurgie est l'ablation de la tumeur dans son intégralité, ainsi que les ganglions lymphatiques associés. C'est le traitement de références pour les CBNPC de stades précoces (Thomas *et al.*, 2008) (Vignaux *et al.*, 2017).

VIII.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses en agissant sur la division cellulaire et les empêcher de se multiplier. Les agents cytotoxiques ciblent toutes les cellules à division rapide, y compris les cellules saines à croissance rapide telle que les cellules de la moelle osseuse, engendrant des effets indésirables.

Il existe plusieurs séquences dans l'administration des chimiothérapies :

- Néoadjuvantes ; si réalisées avant la chirurgie ou la radiothérapie, et dont le but est de guérir le patient.
- Adjuvantes ; si réalisées en post chirurgie ou post radiothérapie et dont le but est de guérir le patient.
- Palliatives ; lorsque le but est de contrôler la maladie, et que le patient est atteint de métastases (Atbib *et al.*, 2022).

VIII.3 La radiothérapie

Il s'agit d'un traitement local, dont le but est d'utiliser les rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses tout en épargnant le plus possible les tissus sains environnants. La radiothérapie est le traitement de référence pour le cancer localement avancé ou au métastatique, généralement en association avec la chimiothérapie (Huguet *et al.*, 2014).

VIII.4 Thérapies ciblées

C'est une drogue destinée à inhiber spécifiquement le produit d'un oncogène connu pour jouer un rôle clé au sein de la cellule cancéreuse.

VIII.4.1 Les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK)

Les ITK bloquent l'activité d'une famille d'enzymes impliquées dans la prolifération des cellules cancéreuses, qui développent parfois des anomalies génétiques spécifiques.

Les mutations EGFR sont les plus fréquentes des anomalies identifiées dans le CBNPC, elles touchent 11% des personnes ayant ce type de cancer bronchique.

On distingue comme anti-EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib, osimertinib (**Atbib et al., 2022**).

VIII.4.2 Les anti-VEGF (bevacizumab)

C'est d'un anticorps monoclonal anti-VEGF qui inhibe la liaison du VEGF avec ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales, en neutralisant les effets biologiques du VEGF (angiogénèse, vasculogénèse) (**Atbib et al., 2022**).

VIII.5 Immunothérapie

L'immunothérapie. Brièvement, certaines molécules de surface exprimées par les cellules tumorales seront ciblées par des lymphocytes ou des cellules présentatrices d'antigène impliquées dans l'anergie du système immunitaire contre les tumeurs. On les appelle les inhibiteurs de points de contrôle, ces inhibiteurs sont des anticorps monoclonaux qui bloquent ces molécules inhibitrices et permettent de réactiver le système immunitaire contre la tumeur (**Goubet et al., 2018**).

Cette approche donne de bons résultats et il est à prévoir un développement rapide de cette classe thérapeutique, beaucoup de molécules sont en cours de développement (**Duruisseaux et al., 2018**).

VIII.6 Autres thérapies

VIII.6.1 Traitement par la médecine chinoise (Traditional Chinese Medicine TCM)

La médecine chinoise considère le cancer comme la manifestation locale d'une maladie de l'ensemble du corps. Elle utilise des différents outils, tels que ; la pharmacopée, l'acupuncture, massage,..etc (**Marié, 2018**).

➤ Théorie de la TCM dans le traitement du CPNPC

L'importance de la théorie de la TCM afin de traiter le cancer du poumon non à petites cellules consiste à réguler les déséquilibres en ratifiant le corps et en éliminant les maux, lorsque l'immunité est trop faible et que la capacité de croissance de la tumeur est trop forte. Il existe de nombreux traitements de TCM (tels que la phytothérapie, l'acupuncture, le moxibus, etc...).

Le traitement adjuvant par la TCM après un traitement standard du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) peut soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie (Marié, 2018).

*Chapitre II : Miel,
cire et pollen*



I. Miel

Le miel est un aliment connu depuis très longtemps, et a été utilisé dans diverses cultures (Rossant, 2011).

Le mot «miel» est originaire du latin « mel » et « mellis » qui signifie miel ou bien douceur. En effet , le miel est une substance sucrée naturellement produite par l'abeille *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou autres sécrétions de la parties verte des plantes ou des excréments 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 (Chouia, 2014).

I.1 Origine

Le miel vient des plantes par l'intermédiaire des abeilles. La sève épurée est la matière première du miel. Cette dernière est enlevée des vaisseaux du liber qui la comportent de deux façons (Figure 15) :

- Par des nectaires élaborant le nectar.
- Par des insectes piqueurs et suceurs, pucerons principalement, rejetant du miellat.

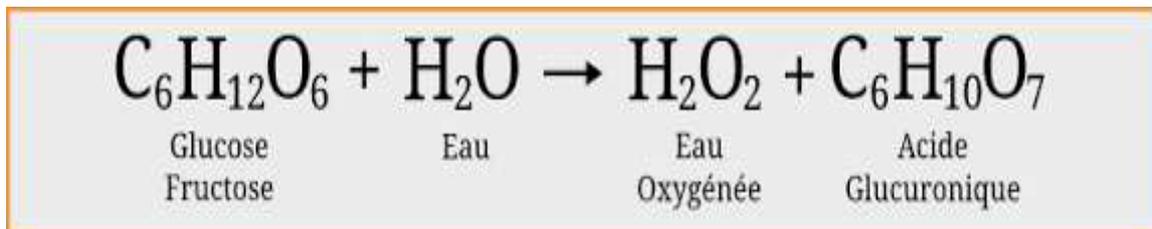


Figure 15. Les ingrédients actifs du miel.

I.1.1 Miel de miellat

Le miellat est le liquide sucré que les abeilles butinent sur les feuilles de divers arbres ou arbustes. L'origine du miellat est bien établie ; c'est l'excrétion des pucerons, des cochenilles ou d'autres insectes de l'ordre des hémiptères, parasites des végétaux dont ils sucent la sève élaborée (Adam, 2011).

I.1.2 Miel de nectar

Un liquide plus ou moins sucré de la sève élaborée ou de la sève brute, c'est le nectar qui attire les insectes et constitue la matière première de la majorité des miels. Les nectaires sont généralement situés au fond de la corolle des fleurs. Pour y accéder, la butineuse doit pénétrer dans la fleur et allonger sa langue. Elle aspire le nectar, par pompage et par capillarité (**Figure 16**) (Hoyet, 2005).

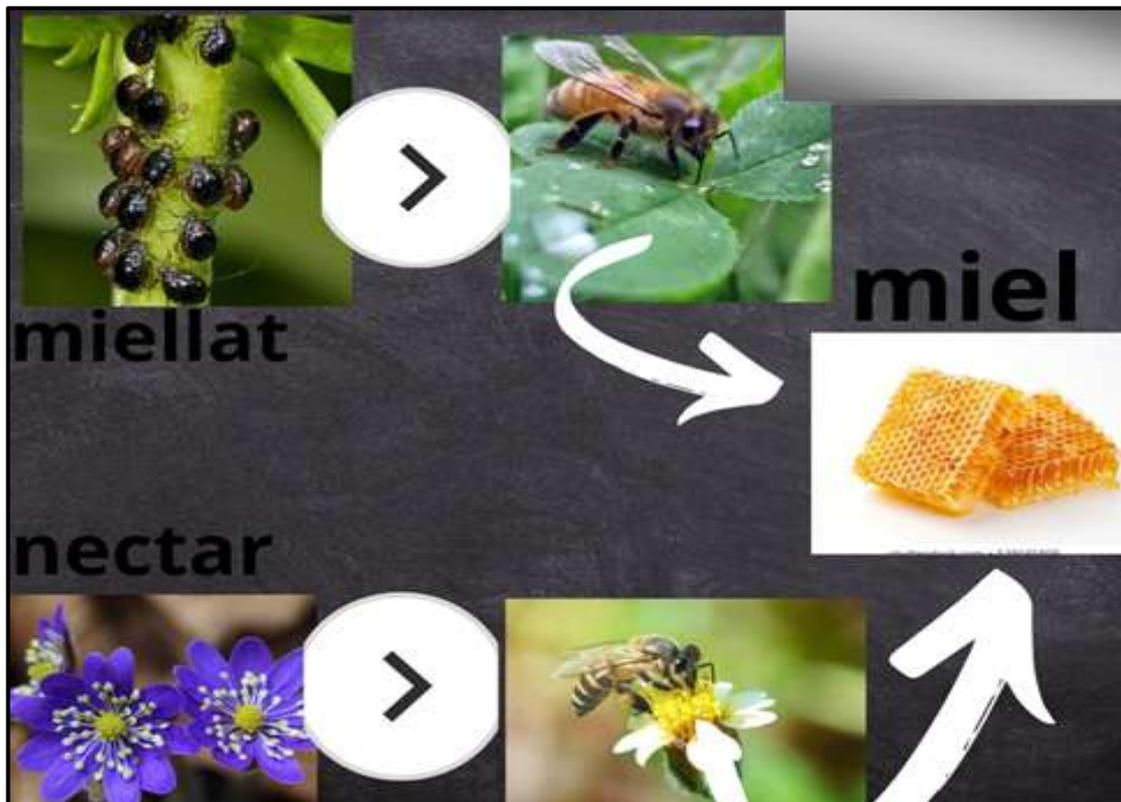


Figure 16. Origine du miel.

I.2 Types du miel

I.2.1 Miel mono floraux

C'est le miel qui provient de façon prédominant d'une plante déterminé, on peut citer les plus importants : le miel de colza, le miel d'acasia...etc.

I.2.2 Miel poly floraux

C'est le miel qui provient d'une flore bien diversifiée, il est courant que les abeilles visitent plusieurs espèces végétales fleurissant en même temps dans leur secteur de butinage

(Amri, 2010). Les plus connus sont les « miels de forêt », « miel mille fleurs », « miel de montagne » et « miel de la réunion » (Marcet, 2017).

I.3 Composition du miel

Le miel renferme plus de 200 substances participant à l'équilibre de notre organisme. La composition du miel varie en fonction de la source florale, de la nature du sol, des conditions météorologiques, de l'abeille elle-même, de la présence ou non d'autre insectes (puçerons, cochenilles), de l'environnement et des méthodes de traitement utilisées par l'apiculture (Tableau 03) (Ballot-Flurin, 2010).

Tableau 03: Les compositions moyennes du miel (Rigal, 2012).

Composition	Pourcentage total	Type de composés	Principaux composants
Hydrates de carbone	70 à 80%	Monosaccharides	Fructose (38%), glucose (31%)
		Disaccharides	Maltose (7,3%), isomaltose, saccharose (1,3%)
		Polysaccharides (1,5 à 8%)	Erlose, raffinose,...
Eau	15 à 20% (moyenne 17%)		
Substances diverses	1 à 5% (moyenne 3,5%)	Acides organiques (0,1 à 0,5%)	Gluconique (0,1 à 4%), (maléique, oxalique, glutamique,...), formique (0,01 à 0,05%)
		Protéines, peptides et acides aminés (0,2 à 2%)	Matières albuminoïdes, matières azotées, la défensine-1, (proline, tyrosine, histamine, alanine, glycine, méthionine, acide aspartique)...
		Vitamines	B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8 ou H, B9, C
		Enzymes provenant	(catalase, amylases, phosphatases

Substances diverses	1 à 5% (moyenne 3,5%)	du nectar	acides)
		Minéraux	K, Ca, Na, Mn, Fe, Cu, Se, S, Cl, Zn (Co, B, Si, Cr, Ni, Au, Ag, Ba, P, Cs)
		(Acétylcholine)	–
Aromes	–	Esters	Méthylantranilate, acétates, méthylthylcétone,...
		Aldéhydes et acétones	Formaldéhyde, acétaldéhyde,...
		Alcools	Méthanol, éthanol, isobutanol, 2-phényléthanol,...
Pigments	–	Caroténoïdes et flavonoïdes	Flavanol, catéchine, pinocembrine, lutéoline, chrysine, galangine, méthylflavonol,...
(Lipides)	Traces	Acides gras	(acide palmitique, butyrique, valérique, linoléique,...)
Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces ; les pourcentages sont donnés par rapport au poids total du miel.			

I.4 Propriété physico-chimiques

Il subsiste différents paramètres physico-chimiques dont certains agrément de discriminer entre les miels de nectar et de miellat (pH densité, viscosité, activité de l'eau, conductivité électrique et pouvoir rotatoire...etc).

➤ Densité et viscosité

La densité ainsi que la viscosité, dépendent fortement de la teneur en eau de la température et à moindre degré de la composition chimique du miel (**Gidamis et al., 2004**). La densité varie entre 1,39 à 1,44 à 20°C (**Jean-Prost et Médori, 2005**). L'une des caractéristiques physiques qui est considéré la plus significative est la viscosité car elle simule la qualité du produit. La plupart des miels possèdent une viscosité normale, ils suivent les lois de Newton sur l'écoulement des fluides (**Guyon et al., 2001**).

➤ pH

Le pH du miel varie entre 3,2 et 5,5. Il est communément inférieur à 4 dans les miels de nectar, supérieur à 5 dans ceux de miellat (sapin = max 5,3). Les miels à pH bas (type lavande = min 3,3) se rabaissent plus facilement : il nécessitera alors prendre un soin particulier à leur conservation (**Bonté et Desmoulière, 2013**).

➤ Activité de l'eau

Les valeurs AW (la part de l'eau libre dans un produit) du miel varient entre 0,55 et 0,75. Les miels dont l'AW est $< 0,60$ peuvent être qualifiés microbiologiquement de stables (**Bogdanov et al., 2003**).

L'un des meilleurs paramètres utilisés pour la différenciation entre les miels floraux et ceux du miellat est la conductivité électrique. Cette dernière est étroitement jointe à la concentration des sels minéraux, en acides organiques et en protéines (**Terrab et Heredia, 2004 ; Ouchemoukh et al., 2007**).

➤ Indice de réfraction

L'indice de réfraction est habituellement berné par les techniciens qui se servent de réfractomètres de petite taille, très pratiques. L'indice permet de calculer une variable assez importante, la teneur en eau, bien plus rapidement que pour les autres méthodes (**Zemenu et al., 2009**).

➤ Hygroscopicité

Le miel tend à absorber l'humidité de l'air, cette absorption peut être considérable lorsqu'on le laisse trop longtemps dans une atmosphère humide. Un miel normal, contenant 18% d'eau, peut aboutir, au bout de trois mois, une hygrométrie de 55%, son poids a alors amplifié de 84% (**Guillerme, 2007**).

➤ Pouvoir rotatoire

La particularité optique que détiennent les sucres d'écarter le plan de la lumière polarisée est le pouvoir rotatoire. La mesure de ce pouvoir permet de distinguer entre les miels de nectar et miellat. Ces derniers usuellement possèdent des valeurs positives tandis que les miels de nectar ont des valeurs négatives (**Bogdanov et al., 2003**).

➤ **Cristallisation**

La cristallisation est un phénomène physique, naturel et non une altération. Cependant, dans la ruche à 36 °C, le miel est liquide mais une fois cueilli il peut se cristalliser. La vitesse de cristallisation dépend de la température de conservation et de la nature des sucres ainsi que leur solubilité dans l'eau (**Figure 17**) (**Ouchemoukh et al., 2012**).



Figure 17. Cristallisation du miel.

➤ **Solubilité**

Le miel est soluble dans l'eau, tandis que l'alcool dilué et insoluble dans l'alcool fort l'éther chloroforme le benzène (**Derat-Carriere et Pochon, 2009**).

I.5 Conservation du miel

Le miel est un produit périssable qui subit au cours du temps un certain nombre de modifications aboutissant inévitablement à la perte de ses qualités essentielles. La conservation du miel nécessite l'humidité, la chaleur et la lumière. La température élevée provoque la dégradation des sucres, une perte d'arôme et une augmentation de l'acidité (**Tableau 04**) (**Blanc, 2011**).

En dessous 10°C	10°C – 21°C	21°C – 27°C	Haute température
 <i>Retarder la cristallisation, c'est aussi la meilleure température pour stocker le miel</i>	 <i>Favoriser le processus de cristallisation</i>	 <i>Un retard dans la cristallisation pourrait avoir des conséquences négatives sur la composition de certains miels précieux</i>	 <i>empêchent la cristallisation mais gâchent irrévocablement le miel</i>

Tableau 4. Température de conservation du miel.

I.5 Activités biologiques du miel

I.5.1 Activité anti-oxydante

Le miel est aisé en antioxydants particulièrement les flavonoïdes, les acides phénoliques, l'acide ascorbique, les enzymes (la catalase et la peroxydase), les caroténoïdes, les peptides, les acides organiques et les produits de la réaction du Maillard (**Bertoncelj et al., 2007**).

Cette activité diffère d'un miel à un autre selon la source botanique et la présence de différents composés antioxydants. De nombreuses maladies dégénératives jointes au vieillissement incluant le cancer, les maladies cardiovasculaires et le diabète sont la conséquence des dommages causées par les radicaux libres. De ce fait, l'activité antioxydant du miel joue un rôle dans les effets thérapeutiques (**Al-Mamary et al., 2002**).

Les antioxydants possèdent le potentiel de stabiliser et de désactiver les radicaux libres, produits au cours des réactions oxydatives. Les agents antioxydants peuvent retarder l'oxydation par deux moyens :

- soit en piégeant directement les radicaux libres et dans ce premier cas le composé est appelé antioxydant primaire.

- Soit par d'autres mécanismes indirects, incluant la fixation des ions métalliques, la conservation des hydro-péroxydes en espèces non radicalaires et l'absorption des rayonnements UV (**Cuvelier et Maillard, 2012**).

I.5.2 Activité antimicrobienne

Le miel renferme des activités antibactérienne et antifongique. Cette activité est établie pour la première fois par Dold en 1937 sur certaines bactéries telles que *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi* et *Staphylococcus aureus* (**Gallé et al., 2014**).

Les propriétés antibiotiques du miel le défendent contre toutes contaminations microbiennes. Ces propriétés sont fournies à son acidité, à sa pression osmotique élevée et à la faible activité de l'eau. Cependant, le facteur antibactérien du miel le plus important reste le peroxyde d'hydrogène, produit par la glucose-oxydase (**Bogdanov et Bulmer, 2001**).

I.5.3 Activité anti-inflammatoire

Le miel nettoie rapidement la plaie, il maintient la zone infectée en libérant les tissus morts et en détruisant les bactéries, il empêche la progression de l'inflammation. En plus, il stimule la croissance de différents types de cellules impliqués dans la génération de nouveaux tissus pour réparer la plaie et l'endroit infecté.

Le miel stimule également l'angiogenèse, la granulation et l'épithélialisation, ce qui contribue à accélérer le processus de guérison.

Ce produit naturel permet également de réduire la douleur causée par la pression sur les terminaisons nerveuses et réduire la quantité de prostaglandine produite dans le processus inflammatoire (**Yaghoobi et Kazerouni, 2013**).

L'effet anti-inflammatoire du miel a été observé dans des modèles animaux ainsi que dans des contextes cliniques. Les preuves issues de cette étude sont plus convaincantes ; comme les animaux ne présentent pas l'effet placebo et sont l'exemple de préjugés car ils sont incapables d'influencer le processus de guérison par leur comportement

D'une manière générale, on constate que l'activité anti-inflammatoire du miel minimise les cicatrices (**Lortal et al., 2020**).

II. Pollen

Le mot pollen dérive du grec « pale » qui signifiait à la fois : la farine et la poussière pollinique.

Le pollen est la semence mâle des plantes à fleurs, se présente sous forme de grains microscopiques contenus dans les anthères des étamines ayant selon leur origine florale une morphologie différente (**Le conte, 2005**).

II.1 La pollinisation

La pollinisation est le processus par lequel est transféré le pollen des organes de reproduction mâles (anthères) vers les organes de reproduction femelles (stigmate) des plantes à fleurs (gymnospermes et angiospermes). La pollinisation peut se faire selon deux modes : l'autopollinisation et la pollinisation croisée (**Roubik, 2017**).

II.1.1 L'autopollinisation

Elle correspond à la pollinisation entre deux organes reproducteurs d'une même plante. Il peut s'agir des deux organes d'une même fleur dans le cas d'une fleur hermaphrodite ou de deux fleurs différentes d'une même plante dans le cas de plantes monoïques (**Dibos, 2010**).

II.1.2 La pollinisation croisée

Elle coïncide au transfert du pollen de l'anthère d'une plante au stigmate d'une autre plante conspécifique (**Dibos, 2010**).

II.2 Composition chimique du pollen

La composition chimique du pollen change amplement selon sa résurgence botanique. Le pollen est constitué de protéines, acides aminés, lipides, sucres, fibres alimentaires, sels minéraux, composés phénoliques et vitamines. Sa haute concentration en sucres réducteurs, acides aminés essentiels, acides gras ainsi que la présence d'oligoéléments (Zinc, Cuivre, ...) fait du pollen un produit très bénéfique à l'alimentation humaine (**Campos et al., 2008; Komosinska-Vassev et al., 2015**).

II.3 Structure du grain de pollen

Le grain de pollen mûr est constitué d'une cellule qui comporte une masse cytoplasmique et deux noyaux à n chromosomes chacun, un noyau végétatif volumineux usuellement central et un noyau reproducteur petit, plus ou moins aplati, et elle est clôturée de protectrices l'Intine et l'Exine (**Figure 18**) (**Chaussat, 2005**).

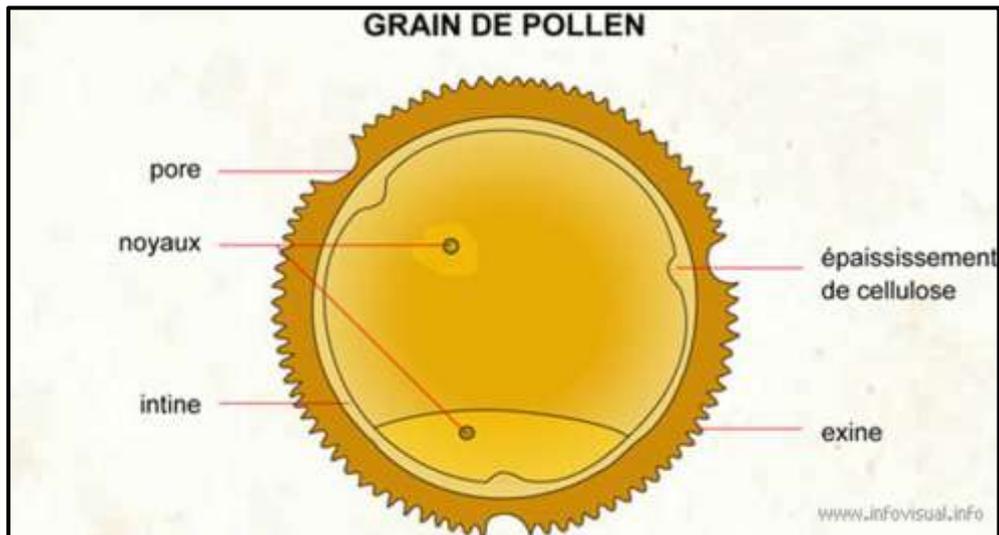


Figure 18. La structure du grain de pollen (Chaussat, 2005).

II.4 Conservation du pollen

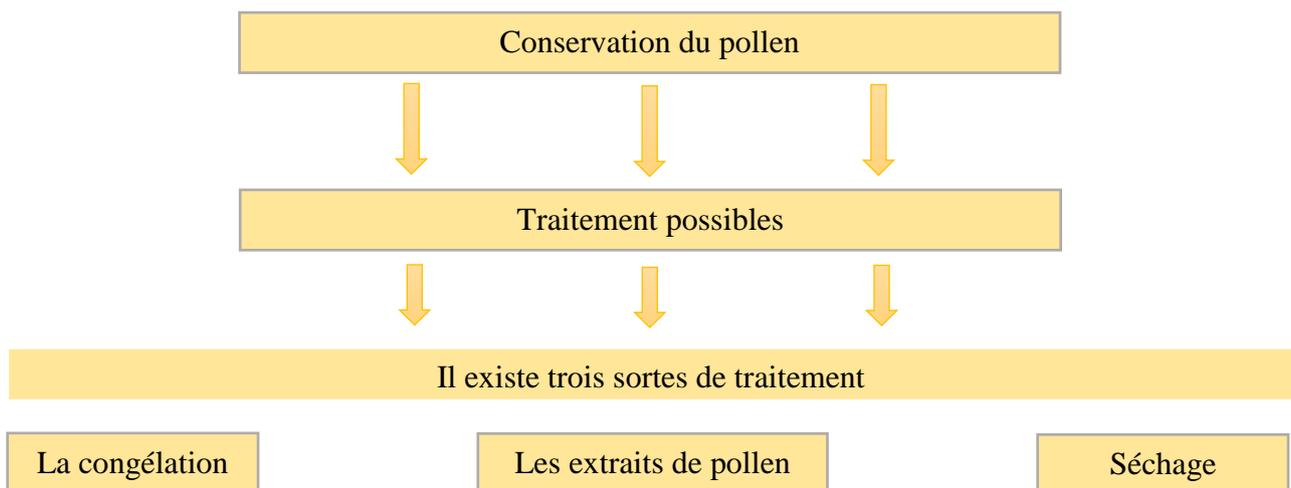


Figure 19: Schéma représentant les différentes méthodes de conservation du pollen.

II.5 Activités biologiques du pollen

II.5.1 Activité dynamisant et valeur nutritive

Le pollen a une valeur nutritive qui lui confère une utilité dans toutes les situations où l'organisme est éprouvé, pendant la grossesse et l'allaitement, chez les personnes âgées...etc.

Il permet de compenser d'éventuelles carences en vitamines et minéraux mais surtout en acides aminés. Sa composante stimulante s'explique aussi par la présence d'hormones de croissance (**Laurent, 2014**).

II.5.2 Activité anti-oxydante

Les nombreux antioxydants qui le composent lui octroient un pouvoir antioxydant Important: la provitamine A, les vitamines E et C, le sélénium et les flavonoïdes principalement (**Generales, 2000**).

II.5.3 Activité immunostimulante

Une supplémentation en pollen stimule le système immunitaire, cette action serait due à sa richesse nutritive qui agit comme un stimulant général et donc du système immunitaire également (**Laurent, 2014**).

II.5.4 Activité antimicrobienne

Des études ont montré la sensibilité de souches au pollen frais : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. L'origine botanique du pollen ne semble pas influencer son activité bactérienne. Une inhibition sur le développement de *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* et *Trichosporon spp* par le pollen a également été observée (**Christian, 2013**).

II.5.5 Activité antiallergique

Des extraits de pollen peuvent montrer des propriétés antiallergiques, ainsi la prise orale de pollen diminue l'activité des mastocytes cutanés (**Laurent, 2014**).

II.5.6 Activité détoxifiante

Tout d'abord, le pollen contient du sélénium qui joue un rôle dans la détoxification de l'organisme vis-à-vis des métaux lourds. De plus, certains acides aminés, enzymes, flavonoïdes et caroténoïdes et la vitamine B1 influent sur l'activité hépatique des cyclooxygénases intervenant dans divers processus hépatiques ; par exemple l'inhibition du développement de fibrose hépatique (**Magusto et al., 2020**).

II.5.7 Activité anti-inflammatoire

Elle réside dans une partie dans l'activité antioxydante décrite précédemment (**Marfak, 2003**).

III. Cire

Selon l'organisation mondiale de la santé animale (**OIE**), la cire d'abeille est définie comme une substance naturelle secrétée sous forme liquide par les glandes cirières des jeunes ouvrières de la colonie. Il s'agit d'un produit de composition complexe de lipides et d'hydrocarbures, produits lorsque la colonie en a besoin pour fabriquer les cellules hexagonales présentes du nid et destinée à stocker le miel, le pollen ou le couvain (**Auffray, 2020**).

III.1 Composition de la cire

La cire d'abeille est un mélange complexe contenant plus de 300 composants. C'est un corps gras chimiquement stable, formé principalement d'hydrocarbures, d'acides gras supérieurs, d'esters, d'alcools gras, de diesters et de substances exogènes. On retrouve également du sucre, des traces de propolis avec environ 6% de pigments du pollen et de quelques traces minimales d'abeilles et d'éléments volatils qui lui donnent un parfum unique (**Bradbear, 2010**).

Elle renferme également de la céroléine, de la myrécine, des palméates et des substances colorantes. La céroléine constitue sa substance molle et myrécine sa substance cristalline. De l'eau et divers autres composés, comme la vitamine A et des substances inconnues (**Fratini et al., 2016**).

Le D-002 (alcool) contient du triacontanol (25,6%) comme composant le plus abondant.

La composition de la cire d'abeille peut varier selon les différentes familles et races d'abeilles, car la production de cire peut être étroitement liée à la génétique et au régime alimentaire des abeilles (**Pharm, 2010**).

III.2 Caractéristiques physico-chimiques et sensorielles

La cire d'abeille est une substance très stable qui peut aussi être identifiée par ses propriétés organoleptiques et physico-chimiques (**Tableau 05**). Et ses propriétés se modifient peu dans le temps. Elle résiste naturellement à l'hydrolyse et à l'oxydation et ne se détériore pas avec le temps (**Bradbear, 2010**).

Tableau 05: Caractéristiques sensorielles et physico-chimiques de la cire d'abeille (**Bogdanov 2004**).

Paramètres	Propriétés retenues
Caractéristique physico-chimique	
Point de fusion	61-66°C
Densité (à 20°)	0,950-0,965
Solubilité	Insoluble dans l'eau, soluble à chaud dans l'éther, l'acétone, le chloroforme et benzène.
Indice de réfraction (à 75°C)	1,440-1,445
Indice d'acide	18-23
Indice d'ester	70-90 mg/g
Indice de saponification	87-104
Caractéristiques sensorielles	
Couleur	Jaune clair à jaune brun
Odeur	Similaire à celle du miel
Consistance	Corps solide à température ambiante, se ramollit à partir de 35°C
Gout	Légèrement balsamique

III.3 Récolte de la cire

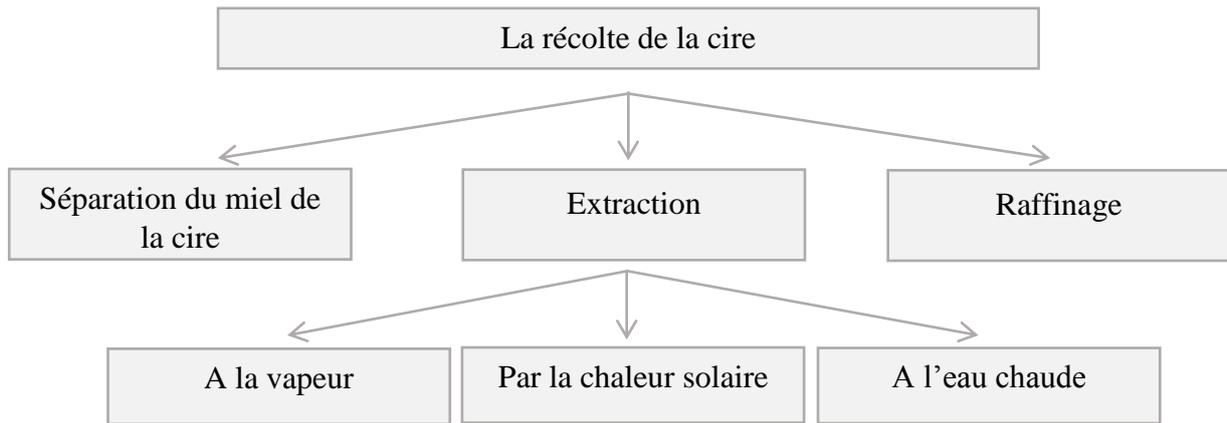


Figure 20. Schéma représentant les étapes de la récolte de la cire.

III.4 Conservation de la cire

Bien que la cire soit une substance stable avec une composition grasse, elle ne nécessite pas de mesures particulières pour sa conservation. Néanmoins, il est important d'éviter de l'exposer à des températures élevées, car la cire commence à fondre à 40°C (Graikou *et al.*, 2011).

Les blocs de cire doivent être séchés puis conservés dans un endroit frais et sombre pour conserver leur qualité. Pour que leur couleur et leur arôme restent intacts, ils peuvent être emballés dans du papier ou stockés dans des récipients en acier inoxydable, en plastique ou en verre (Figure 21) (Bogdanov, 2017).



Figure 21. Conservation de la cire (Graikou *et al.*, 2011).

III.5 Les différents types de cire

III.5.1 Cire des vieux rayons (noire)

Les abeilles construisent constamment de nouveaux rayons. Ils prennent une teinte foncée due aux apports en propolis et aux traces de cocons laissées à chaque naissance. Ce type de cire fournit une excellente base pour certains produits cosmétiques (**Figure 22**) (**Ballot-Flurin, 2013**).

III.5.2 Cire d'opercules

C'est une cire très spéciale ; lorsque les abeilles remplissent leur ruche de miel, elles le scellent avec un fin couvercle de cire auquel elles versent une petite goutte de conservateur naturel. Cette cire d'opercule fraîche et fine est très stimulante pour la peau, et pour cela elle est très utile dans les crèmes pour peau sensible (**Figure 22**) (**Ballot-Flurin, 2013**).

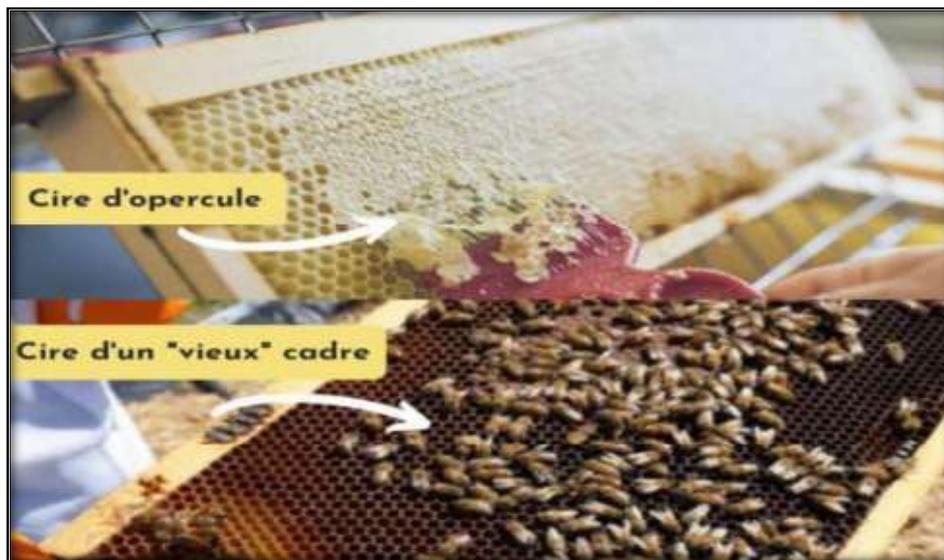


Figure 22. La cire noire et Opercule (**Ballot-Flurin, 2013**).

III.5.3 Cire jaune (*Cera falva*)

La cire jaune est le produit brut (**Figure 23**), elle provient des alvéoles qui ont contenu du miel. Elle est un peu fragile au froid et présente une fracture terne, granuleuse et non cristalline lorsqu'elle est brisée. Comme elle devient pliable à environ 35°C. La *Cera falva* est idéale pour les produits cosmétiques naturels (**Marieke et al., 2005; Bruneau, 2017**).



Figure 23. Cire d'abeille jaune (Bruneau, 2017).

III.5.4 Cire blanche (*Cera alba*)

Cette cire est le produit traité obtenue en blanchissant la précédente cire jaune avec des agents oxydants, ce blanchissement traditionnel permet de fabriquer des crèmes et des bougies blanches très appréciées. Certaines pommades de secours sont encore fabriquées avec de la cire blanche (Ballot-Flurin, 2013) (Bruneau, 2017).

III.5.5 Cire gaufrée

La cire gaufrée présentée en feuilles (**Figure 24**) se définit comme une pellicule de cire naturelle sur laquelle la machine a marqué à chaud et sur les deux faces l'ébauche du fond des futurs alvéoles notamment les cellules à ouvrières et rarement pour les faux bourdons (Noronambinina, 2018).

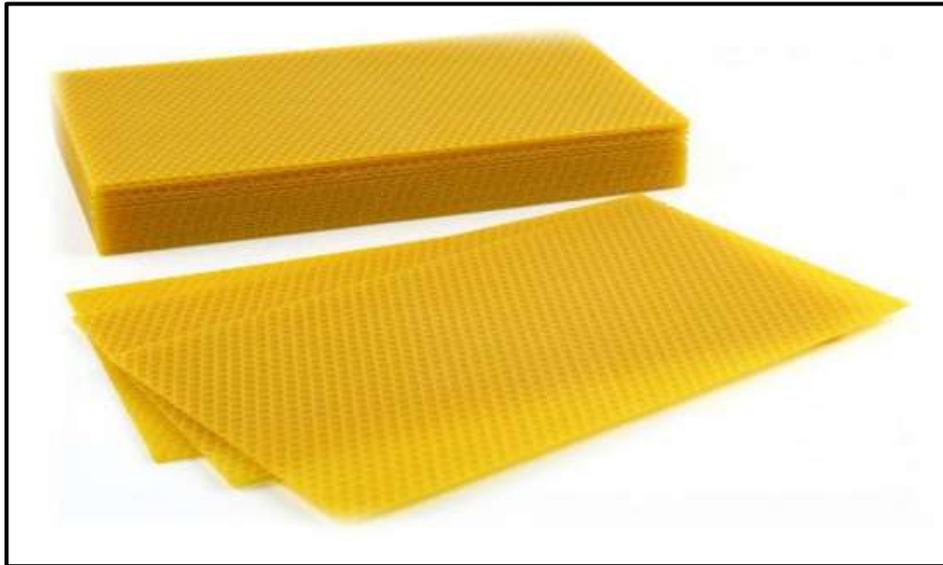


Figure 24. Feuilles de cire gaufrée (Warré, 2009).

III.6 Activités biologiques de la cire

L'utilisation "pharmaceutique" de la cire d'abeille remonte à l'Égypte ancienne, la cire était l'ingrédient principal de nombreuses recettes pour la préparation d'onguents et de crèmes utilisés pour traiter les brûlures et les plaies et pour apaiser les douleurs articulaires. Le "père de la médecine", Hippocrate, recommandait l'utilisation de la cire d'abeille en cas d'infection des amygdales.

Selon l'ancienne médecine la cire d'abeille a les effets pharmacologiques suivants : apéritif pour les nerfs ; anti-gale ; anti-fuite ; soulagement de la ménorragie, des maux de gorge ulcère gastroduodéal (Bogdanov, 2017).

III.6.1 Activité antioxydante

Elle a des propriétés antioxydantes, notamment contre le stress oxydatif créé par le tétrachlorure de carbone et la peroxydation des lipides dans le cerveau et les reins cette propriété antioxydant et la présence de certains pigments similaires à ceux de la propolis pourraient participer à une action anticancéreuse (Gharbi, 2011).

III.6.2 Activité antimicrobienne

L'échantillon de cire d'abeille a été efficace sur l'inhibition d'activités de certains microbes tels que les bactéries par exemple ; la levure *Candida albicans*, les bactéries à gram positif et négatif, ...etc (**Gharbi, 2011**).

III.6.3 Activité lié au D-002

Le D-002 ; le mélange alcoolique naturel, a une activité anti-ulcéreuse, une activité anti-inflammatoire, une action protectrice pour la muqueuse gastro-intestinale, un effet chez les patients souffrant de symptômes d'arthrose.

Le traitement oral aigu par le D-002 était efficace pour réduire l'œdème de l'oreille de la souris induit par le xylène, mais les doses topiques uniques étaient inefficaces (**Pharm, 2010**).

III.6.4 Activité anti-inflammatoire

Elle présente une action anti-inflammatoire, cicatrisante et désinfectante utiles dans le traitement de brûlures, d'escarres, de plaies, d'abcès, de vergetures (**Domerego et al., 2009**).

III.6.5 Usage en cosmétologie

La cire d'abeille était l'un des composants de la première crème cosmétique créée par Galen. Son emploi en cosmétologie retourne à ses propriétés émoullientes, émulsifiantes, protectrices, nourrissantes et agent de liaison pour les huiles et graisses devant fondre doucement (**Fratini et al., 2016**).

*Chapitre III : Partie
pratique*



*Matériel et
Méthodes*



I. Matériel et méthodes

I.1 Matériel

I.1.1 Produits de la ruche

I.1.1.1 Miel

- L'abeille : *Apis mellifera*.
- Miel de Montagne عسل جبلي من أزهار مختلفة (Figure 25)
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



Figure 25. Miel de Montagne.

I.1.1.2 Pollen

- L'abeille : *Apis mellifera*.
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik Ibn Ziad Constantine (Figure 26).



Figure 26. Pollen.

I.1.1.3 Cire

- La cire utilisée dans cette étude provient de l'abeille : *Apis mellifera* (Figure 27).
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



Figure 27. La cire.

I.1.2 Choix des animaux

Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire, nous avons utilisé un groupe de (32 souris pour l'inflammation des oreilles+ 24 souris pour l'inflammation des pattes) appartenant à la race Albinos, espèce *Mus musculus* et ayant un poids moyen d'environ 27,5g.

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, à une température de 25 à 30°C, un taux d'humidité entre 45 et 60% et une photopériode de 12 heures jour et 12 heures nuit.

Les souris sont élevées 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 (**8 lots de 4** souris chacun pour l'inflammation des oreilles + **6 lots de 4** souris pour l'inflammation des pattes) ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans les (**Tableau 06**) et (**Tableau 07**).

I.2 Méthodes

I.2.1 Pommade de pollen

Préparation : 30 gr miel + 30 gr Pollen + mélanger.

I.2.2 Pommade de cire

Préparation: 30 ml huile d'olive + 30 gr cire + chauffage pendant 5minutes.

➤ Le poids corporel de chaque souris a été pris pendant la période d'acclimatation, ainsi que le poids d'aliment (**Figure 28**).

➤ Chaque souris a été marquée au niveau de sa queue et les animaux ont été misent dans des lots marqués, comme mentionné au-dessous (**Tableau 06**) et (**Tableau 07**).



Figure 28. Détermination des poids des souris.

I.2.3 Traitement des souris

Tableau 06 : Traitement des souris (Inflammation des oreilles).

Groupe expérimental	Nombre d'animaux	Traitement	Dose du traitement	Injection de xylène	Voie d'administration du traitement	Dose
GC (groupe control)	4	/	/	/	/	/
GS (standard ou référence)	4	Diclofénac pommade	1fois /j	+++	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 I) Pollen	4	Pollen	1fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris
EII (expérimental II) Pollen	4	Pollen	2fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris
EI (expérimental I) Cire	4	Cire	1fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris
EII (expérimental II) Cire	4	Cire	2fois/J	+++	Par voie cutanée	2.5g / souris

/ : Non traité + + + : injection

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

Les substances à évaluer (miel, pollen et cire) 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 (≈2,5g) soit de la

pommade à base de Diclofenac diéthylamine (Voltrène®) ou (miel, pollen et cire), cette application a été effectuée sur l'oreille droite de chaque souris à traiter (**Figure 29**) (**Figure 30**).



Figure 29. Application du traitement (miel, pollen et cire) sur les oreilles des souris (A et B).



Figure 30. Application du diclofénac sodique sur les oreilles des souris.

I.2.3.1 Induction de l'arthrite par le Xylène

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).

On a effectué pratiquement une inflammation cutanée sur la face interne et externe de l'oreille droite de chaque souris, et ceci par l'application locale de 30 μ l d'une solution de xylène pure à l'aide d'une micropipette. (Les souris ont été réparties 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 (**Figure 31**).



Figure 31. Injection du xylène sous l'oreille droite des souris.

Tableau 07 : Traitement des souris (Inflammation des pattes).

Groupe expérimental	Traitement	Mode d'administration	Injection de formaldéhyde	Nombre d'animaux	Dose quotidienne
N (normal)	/	/	-	4	/
C (contrôle non traité)	/	/	+	4	/
S (standard)	Diclofenac de sodium (pommade)	Voie cutanée	+	4	2.5 g/souris
E1 (expérimental 1)	Pollen	Voie cutanée	+	4	2.5 g/souris
E2 (expérimental 2)	Miel	Voie cutanée	+	4	2.5 g/souris
E3 (expérimental 3)	Cire	Voie cutanée	+	4	2.5 g/souris

➤ / : Non traité. + : injection. - : pas d'injection

Le traitement a été appliqué une fois par jour pendant 8 jours à un intervalle de temps régulier.

Les produits à évaluer (miel, pollen et cire) et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofénac sodique) ont été administrés selon une application locale.

On a appliqué soigneusement une quantité équivalente à un grain de blé (≈ 2.5 g) soit de la pommade à base de Diclofenac diéthylamide (Voltrène®) ou l'onguent préparé à base de (miel, pollen et cire), cette application a été effectuée sur la patte droite (inflammée) de chaque souris à traiter (groupe S et groupes E1, E2 et E3).

I.2.3.2 Induction de l'arthrite par le formaldéhyde

Pour induire l'arthrite inflammatoire on a suivi la méthode de formaldéhyde-induced-Arthritis in rats (**Omowumi et al., 2017**) avec certaines modifications concernant les concentrations ainsi que les doses afin d'adapter le protocole à nos souris qui sont plus sensibles que les rats.

L'induction de l'arthrite a été effectuée par l'injection d'une solution de formaldéhyde à 1% (0.04ml) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de la souris (**Rahmani et al., 2016**).

L'injection de formaldéhyde (0.04 ml/souris ; 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte droite de la souris a été réalisée avant une heure de l'administration du traitement et elle a été effectuée une seule fois dans le premier jour (**Figure 32**).



Figure 32. Injection de formaldéhyde au niveau de la patte droite de la souris.

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

Durant la période d'expérimentation, les souris sont alimentées avec l'aliment ONAB sous forme de granules (**Annexe 01**) et de l'eau de robinet ad libitum.

- Ils sont pesés tous les jours à la même heure (9h 30).
- La quantité de l'ingesta a été enregistrée quotidiennement.

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

I.3.3 Evolution de l'œdème (inflammation des oreilles)

I.3.3.1 Évaluation de l'œdème

Le suivie de l'évolution de l'œdème se fait par mesure du diamètre de l'oreille droite (mm) de chaque groupe à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital (précision 0,03mm), par mensuration de l'oreille gauche pour faire la comparaison (**Figure 33**).



Figure 33. Mensuration du diamètre de l'oreille droite.

L'évaluation de l'œdème chez les différentes groupes est donné par la formule (**Rahmani et al., 2016**) :

$$\Delta E = E_j - E_0$$

Avec,

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ;

E_0 : l'épaisseur initiale (mm) de la oreille gauche (avant l'injection du xylène);

E_j : l'épaisseur de la oreille gauche (mm) à jour « j » après l'injection du xylène.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire se fait grâce au calcul des pourcentages d'inhibition de l'œdème dans l'oreille droite des souris traité ; par les différents produits testés (le Diclofénac et l'onguent à base de pollen, à base de la cire et à base du pollen).

I.3.3.2 Mensuration du poids des oreilles gauche et droite

A la fin de l'expérience, et après le sacrifice des souris, les oreilles droite et gauche ont été coupées puis pesées immédiatement à l'aide d'une balance de précision (**Figure 34**), (**Figure 35**).



Figure 34. Séparation des oreilles des souris.



Figure 35. Mensuration du poids des oreilles avec une balance de précision.

I.3.4 Evolution de l'œdème (inflammation des pattes)

Le suivi de l'évolution de l'œdème est fait par mesure du diamètre de la patte droite (mm) de chaque groupe chaque jour pendant toute la période de l'essai (8 jours) à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital (précision 0,03mm).

- Photographie de la patte droite (œdémateuse) des souris.

Les prises de vue ont été effectuées à J1, J4 et J8 de l'expérience, l'instrument utilisé est un appareil photographique numérique Nikon Coolpix P530 (16 millions de pixels), équipé d'un super zoom 42x (**Figure 36**).



Figure 36. Mensuration de l'épaisseur des pattes des souris (A ; avec une règle. B ; avec un pied à coulisse électronique digital).

- L'évaluation de l'évolution de l'œdème chez les différents groupes est donnée par la formule (**Rahmani et al., 2016**).

$$\Delta E = EJ - EO$$

Avec,

ΔE : la différence de l'œdème entre **j0** et **jx** ;

EO : l'épaisseur initiale (mm) de la patte gauche (avant l'injection de formaldéhyde) ;

E_j : l'épaisseur de la patte gauche (mm) à jour « **j** » après l'injection de formaldéhyde.

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoires fait grâce au calcul des pourcentages d'inhibition de l'œdème dans la patte droite des souris traités ; par les différents produits testés (le Diclofénac et l'onguent à base de miel, pollen et cire).

➤ Le pourcentage d'inhibition «**%Inh** » est calculé pour chaque groupe de souris traitées par rapport au groupe contrôle considéré comme le **0% d'inhibition** ; Il est obtenu par la formule suivante (**Rahmani et al., 2016**).

$$\%Inh=100[1-(\Delta Et/\Delta Ec)]$$

Avec,

ΔEt : représente la différence de l'œdème entre **j0** et **jx** de la patte droite de la souris traitée.

ΔEc : représente la différence de l'œdème entre **j0** et **jx** de la patte droite de la souris témoin.

I.4 Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± 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*



II.RESULTAT

II.1 Effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment

II.1.1 Inflammation des oreilles

II.1.1.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure. 37**) indique que dans le groupe (control), le poids des animaux durant les 4 jours est de 23,25g, 26,50g, 26,75g et 27,00g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris, $p < 0,01$.

Dans le groupe (standard), le poids des animaux est de 28,75g, 27,50g, 28,25g et 30,00g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p = 0,002$.

Aussi dans le groupe (expérimental 1 miel), le poids durant les 4 jours est de 26,25g, 27,50g, 24,75g et 26,75g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Ainsi, dans le groupe (expérimental 2 miel), le poids durant les 4 jours est de 23,25g, 26,00g, 26,25g et 26,75g respectivement. Donc, il y'a une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

De plus, Dans le groupe (expérimental 1 cire), le poids durant les 4 jours est de 24,00g, 26,50g, 27,00g et 26,25g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Dans le groupe (expérimental 2 cire), le poids durant les 4 jours est de 28,25g, 29,00g, 28,25g et 28,00g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Dans le groupe (expérimental 1 pollen), le poids durant les 4 jours est de 29,75g, 31,25g, 31,00g et 31,00g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Par contre, dans le groupe (expérimental 2 pollen), le poids durant les 4 jours est de 29,75g, 26,25g, 26,25g et 26,00g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une diminution significative du poids des souris, $p < 0,05$.

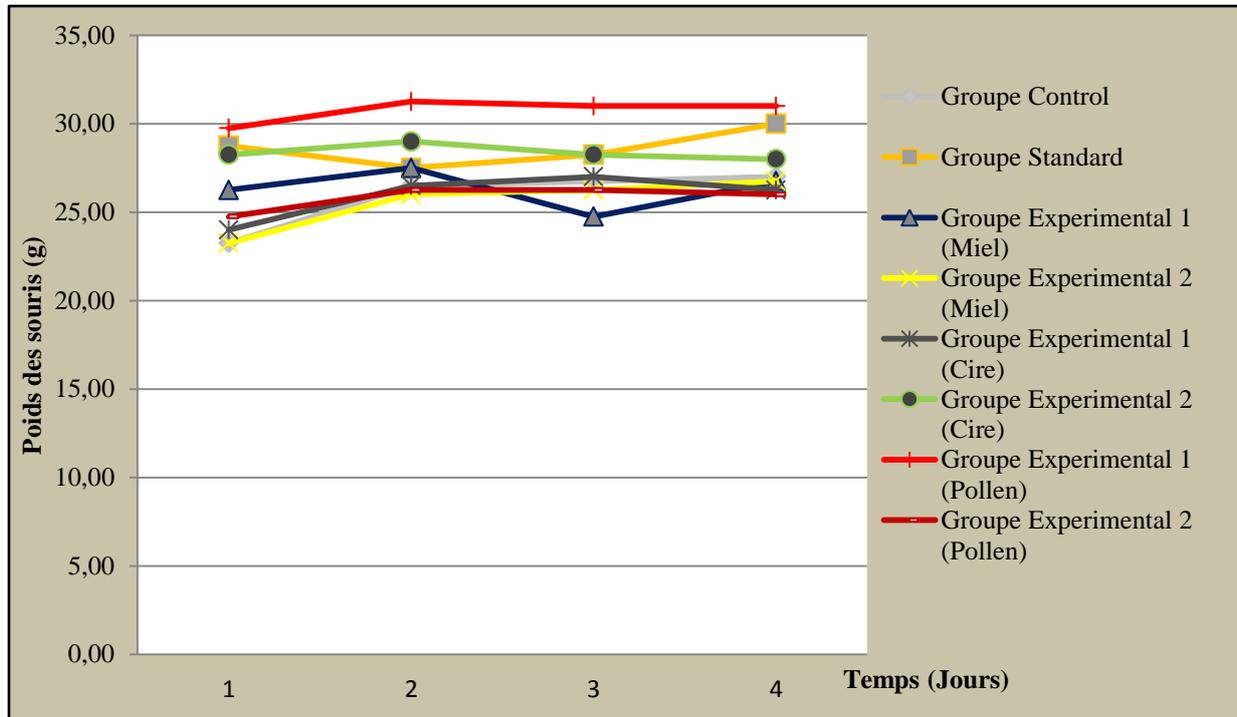


Figure 37. Effet du (miel, cire et pollen) sur le poids des souris.

II.1.1.2 Consommation d'aliment

Au cours de traitement, le groupe recevant le traitement par (le miel, la cire et le pollen 1) présente une quantité de nourriture consommée plus élevée, $p = 0,001$ par rapport au groupe (control).

Par contre, le traitement par le pollen induit une diminution significative de consommation d'aliment, $p < 0,05$ chez le groupe (expérimental 2) par rapport au groupe (control) (Figure 38).

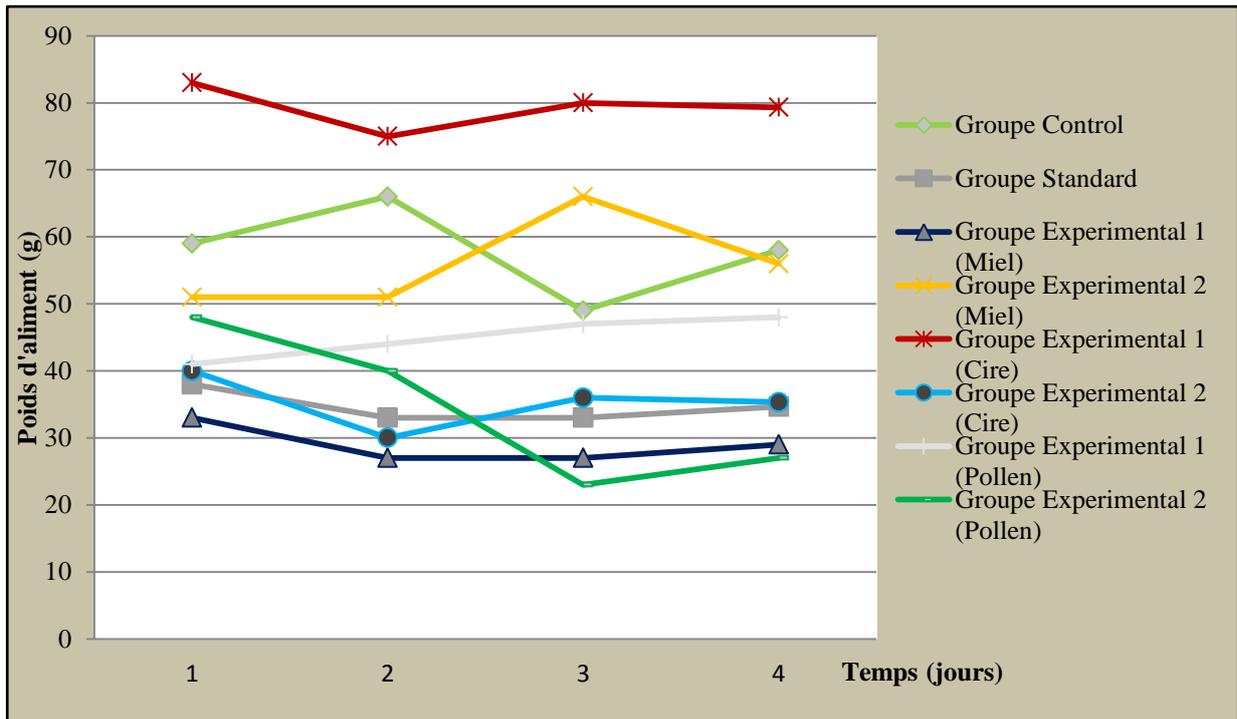


Figure 38. Effet du (miel, cire et pollen) sur la consommation d'aliment.

II.1.2 Inflammation des pattes

II.1.2.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure 39**) indique que dans le groupe (normal), le poids des animaux durant les 8 jours est de 25,00g, 25,75g, 27,00g, 27,25g, 28,00g, 28,00g, 28,25g et 28,50g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris, $p < 0,01$.

Dans le groupe (control non traité), le poids des animaux est de 24,25g, 23,75g, 23,50g, 24,50g, 25,50g, 25,75g, 25,75g et 25,00g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p = 0.002$.

Comme dans le groupe (standard), le poids durant les 8 jours est de 30,25g, 28,25g, 27,50g, 28,00g, 28,50g, 27,25g, 27,25g et 27,25g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Et dans le groupe (expérimental miel), le poids durant les 8 jours est de 26.25g, 25.25g, 25.50g, 27.75g, 27.25g, 27.25g, 27.25g et 26.75g respectivement. Donc, il y'a une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

De plus, dans le groupe (expérimental cire), le poids durant les 8 jours est de 27,50g, 29,00g, 28,50g, 27,75g, 25,25g, 26,50g, 26,50g et 26,25g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Par contre, dans le groupe (expérimental pollen), le poids durant les 8 jours est de 29,25g, 29,00g, 28,00g, 27,75g, 26,00g, 26,00g, 25,00g et 24,00g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une diminution significative du poids des souris, $p < 0,05$.

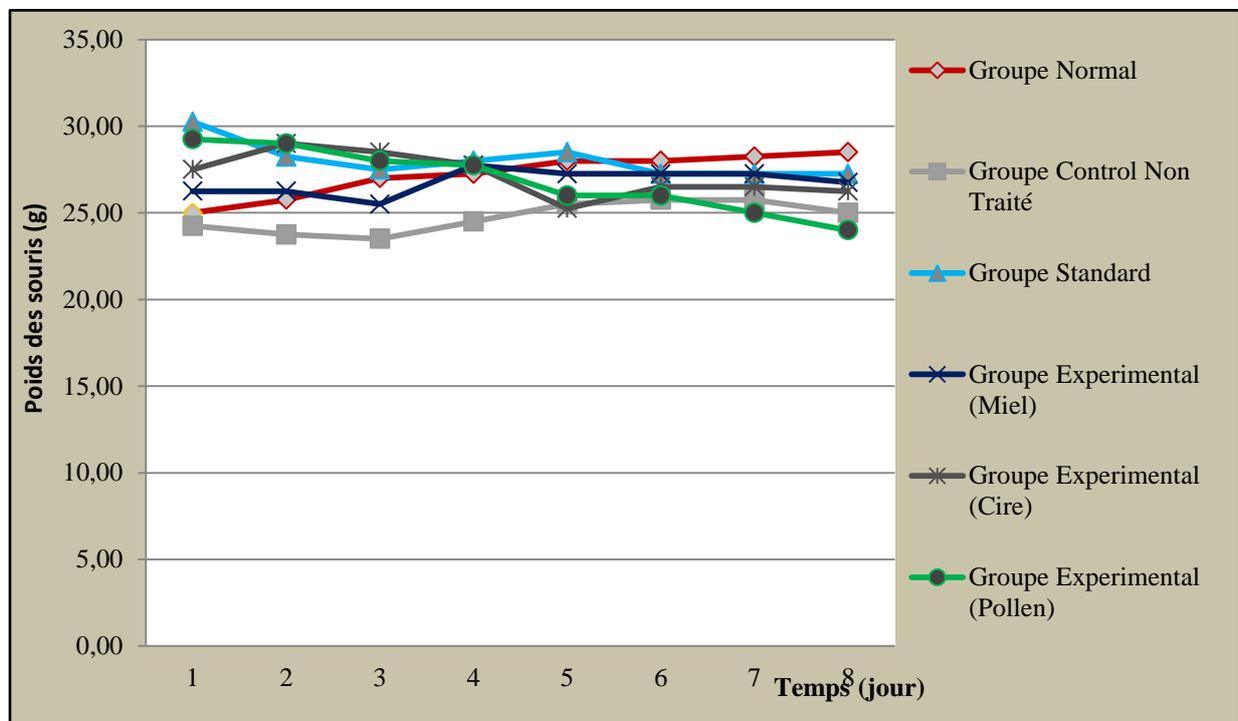


Figure 39. Effet du (miel, cire et pollen) sur le poids des souris.

II.1.2.2 Consommation de l'aliment

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

Par contre, le traitement par le pollen induit une diminution significative de consommation d'aliment, $p < 0,05$ par rapport au groupe (normal) (Figure 40).

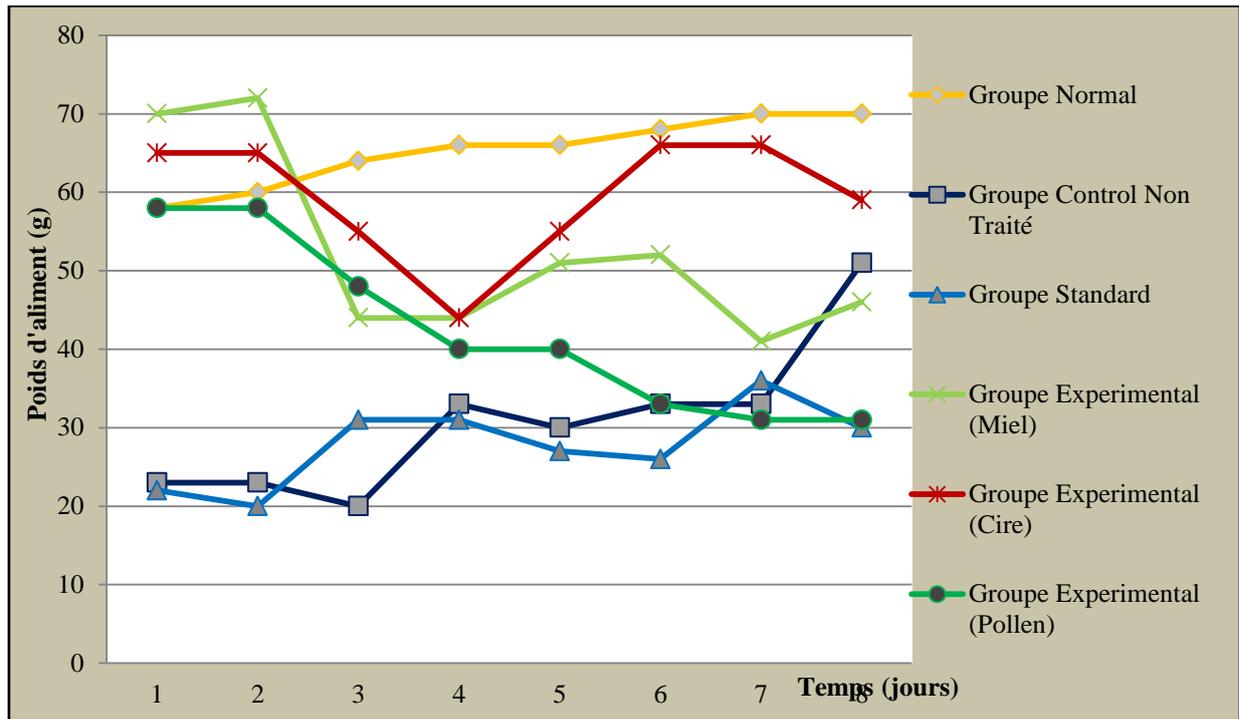


Figure 40. Effet du (miel, cire et pollen) sur la consommation d'aliment.

➤ **Variation du poids**

Dans notre expérimentation, le poids vif des souris des groupes expérimentaux sont significativement plus élevés par rapport au groupe (control). Donc, Le traitement par (le miel et la cire) 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 le traitement par (le miel et la cire) induit chez les souris témoins 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 la cire) 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 la cire), ce qui confirme nos résultats qui sont en accord avec les travaux précédents (**Armitage et al., 2005**).

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 et le poids des souris.

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

Cette observation serait en accord avec ce qui a été rapporté par (**Ravelo et al., 2010; Molina et al., 2016**) concernant l'action de la cire sur le poids corporel des souris normaux.

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 confirme celle de (**Maruyama et al., 2010; Varpe et al., 2012**) concernant l'action du pollen sur le poids corporel des souris normaux.

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

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, la cire) et le poids de la souris.

➤ **Consommation d'aliment**

En ce qui concerne la consommation d'aliment, les résultats ne présentent aucune différence significative de consommation d'aliment dans tous les groupes, sauf dans le groupe (Expérimental pollen dans l'inflammation des pattes) qui révèlent une diminution significative. Ces résultats montrent une relation probable entre le traitement par (la cire, le miel et le pollen) et l'appétit des souris.

Ces résultats sont en accord avec celles de (**Ravelo-Calzado et al., 2011; Mendoza et al., 2013 ; Puig et al., 2016**) concernant l'action de la cire sur la consommation d'aliment chez les 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.

II.2 L'œdème de l'oreille

II.2.1. L'oreille droite (œdémateuse) des souris

Après quelques minutes de l'injection de xylène, des signes d'inflammation sont apparus chez tous les groupes, ces signes ont atteint un niveau maximum 15 à 45min suivant l'injection.

Les symptômes comportent une rougeur et un gonflement, qui étaient plus importants chez le groupe control (non traité).

Une hyperactivité et des démangeaisons ont été clairement observés dans tous les groupes de souris immédiatement après l'injection du xylène, aussi on distingue que les groupes traités par la cire, le pollen et le miel (E1, E2 et E3) ont présenté de faibles signes par rapport au groupe control.

La figure (42) exprime le poids de l'oreille œdémateuse (droite) par rapport à l'oreille normale (gauche) chez tous les groupes expérimentaux, en effet, l'application locale de l'agent irritant le xylène a provoqué une augmentation du poids de l'oreille inflammée (droite) en comparant avec celle normale (gauche).

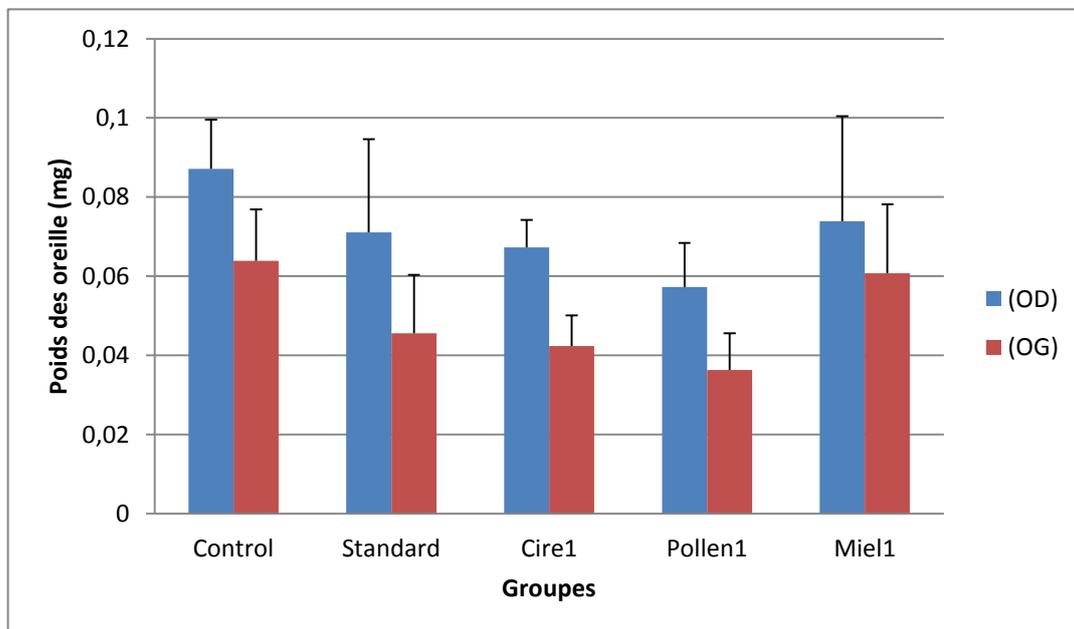


Figure 42. Effet de l'application locale du xylène sur l'oreille droite de souris chez tous les groupes expérimentaux.

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 : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Control : groupe control non traité ; Standard : groupe traité par Diclofénac sodique (2.5g/souris par voie cutanée) ; Cire1 : groupe expérimental I traité par la cire ; Pollen1 : groupe expérimental I traité par le pollen ; Miel1 : groupe expérimental I traité par le miel ; OD : oreille droite (inflammée) ; OG : oreille gauche (non inflammée).

La figure (43) représente l'effet de la thérapeutique de l'administration de Diclofénac anti-inflammatoire standard, l'effet du traitement à base de la cire, le pollen et le miel à la dose 2,5 mg et l'effet de la deuxième dose du traitement à base de la cire, le pollen et le miel à la dose 2,5mg respectivement. Les résultats ont montré l'efficacité des deux doses du traitement dans la réduction de la taille de l'œdème. En effet, l'application cutanée des deux doses a montré une activité plus importante par rapport à l'application du traitement de référence, sauf que la 2^{ème} application de la cire a montré une augmentation par rapport au dernier.

La figure (43) indique une réduction de l'œdème de l'oreille représenté par la différence entre les diamètres des oreilles -inflammée et non inflammée- dans les lots prétraités par les produits de la ruche (les deux doses) et le standard mais de façon inégale, cette diminution est plus importante dans les groupes traités par le pollen et le miel par rapport au groupe standard.

Les données de la figure (43) également montrent qu'il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le traitement préventif par voie cutanée -à base de la cire, le miel et le pollen- et elle est comparable avec celle exercée par le Diclofenac, cela est indiqué par la diminution du poids de l'oreille œdémateuse chez les groupes traités par rapport au groupe control.

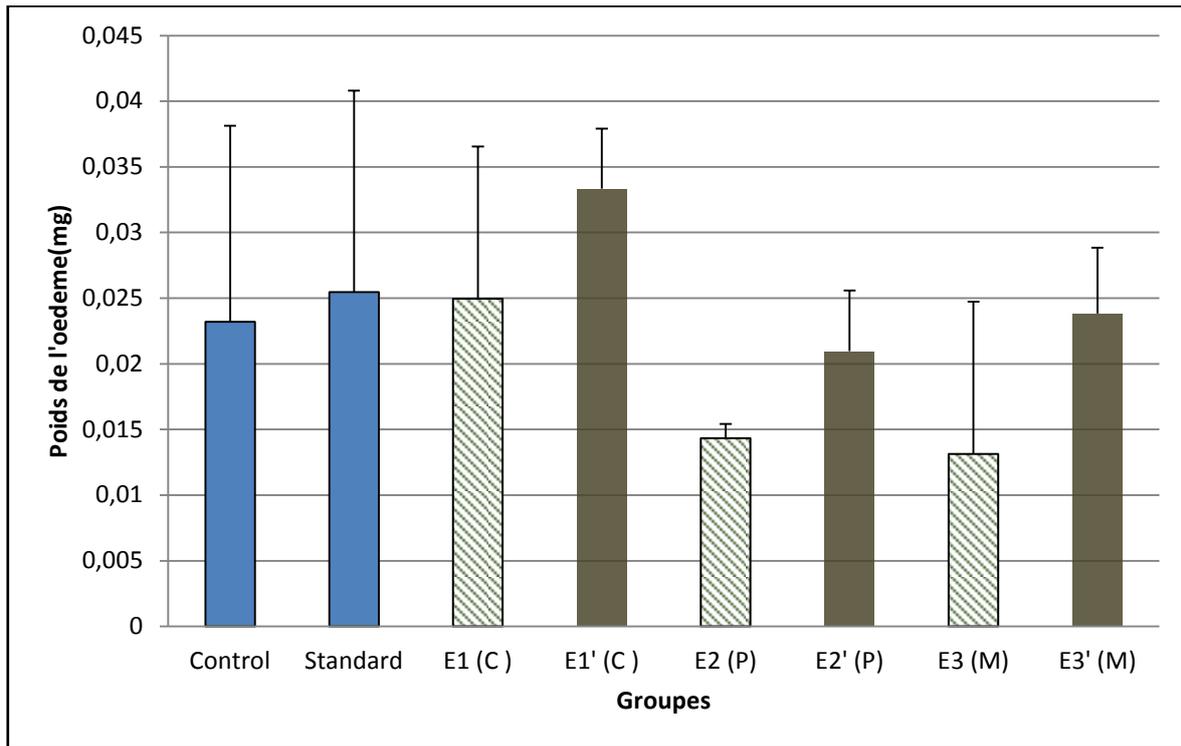


Figure 43. Effet de l'application locale du xylène sur l'oreille droite de souris chez tous les groupes expérimentaux.

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 : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Control : groupe contrôle non traité ; **Standard** : groupe traité par Diclofénac sodique (2.5g/souris par voie cutanée) ; **E1(C)** : groupe expérimental 1 traité par la cire (2.5g/souris par voie cutanée) ; **E1'(C)** : groupe expérimental 1 traité par une 2eme dose de la cire (2.5g/souris par voie cutanée) ; **E2(P)** : groupe expérimental 2 traité par le pollen (2.5g/souris par voie cutanée) ; **E2'(P)** : groupe expérimental 2 traité par une 2ème dose du pollen (2.5g/souris par voie cutanée) ; **E3(M)** : groupe expérimental 3 traité par le miel (2.5g/souris par voie cutanée) ; **E3'(M)** : groupe expérimental 3 traité par une 2ème dose du miel (2.5g/souris par voie cutanée).

L'effet protecteur des produits de la ruche (miel, cire et pollen) est significativement différent comparé à celui de Diclofenac sodique. Aux doses utilisées (2,5g et 2,5g), ces produits ont donné un effet inhibiteur plus efficace que celui du Diclofenac.

Dans 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 n'a atteint que 9,8% à la fin de l'expérience.

Au contraire, les valeurs de pourcentage d'inhibition indiquent que l'application cutanée des produits pollen et miel à des doses de 2,5 g avant l'induction de l'œdème apporte une inhibition hautement significative ($P < 0.01$) qui a atteint 42,58% et 43,42%, respectivement (**Figure. 44**).

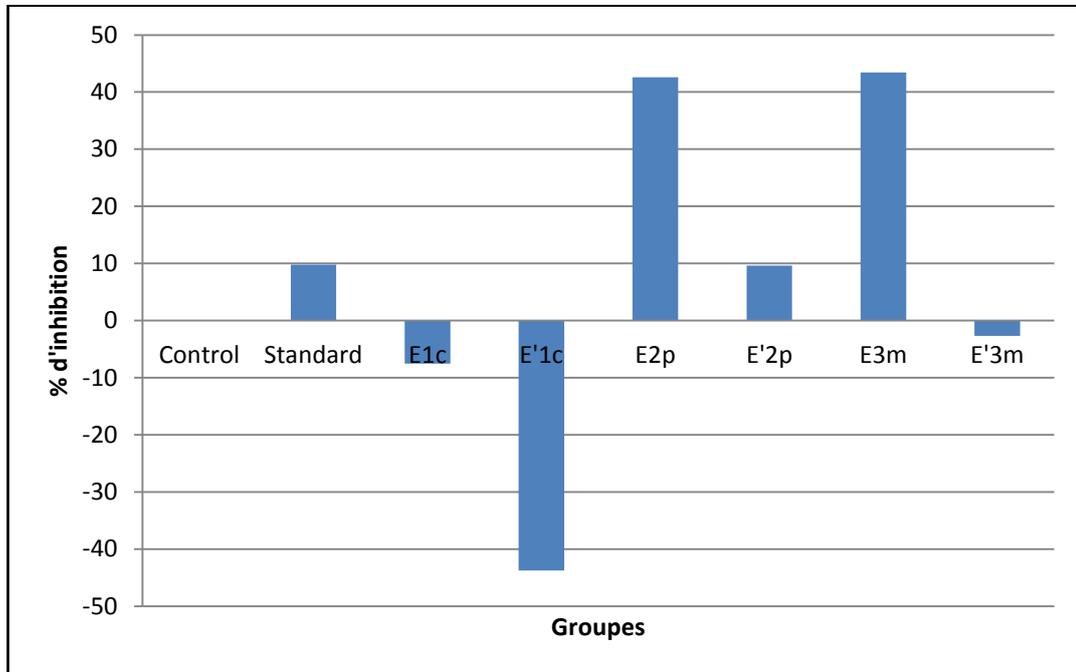


Figure 44. Effet de l'application locale du miel, cire et pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le xylène.

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 control est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Control : groupe contrôle non traité ; **Standard** : groupe traité par Diclofénac sodique (2,5g/souris par voie cutanée) ; **E1c** : groupe expérimental 1 traité par la cire; **E'1c** : groupe expérimental 1 traité par une 2eme dose de la cire ; **E2p** : groupe expérimental 2 traité par le pollen ; **E'2p** : groupe expérimental 2 traité par une 2ème dose du pollen ; **E3m** : groupe expérimental 3 traité par le miel ; **E'3m** : groupe expérimental 3 traité par une 2ème dose du miel.

L'inhibition maximale (43,42%) de l'augmentation de la taille de l'œdème des animaux a été mentionnée dans le groupe traité par le miel à la dose 2,5g (groupe E1), donc le miel a exercé une activité indépendante de la dose.

II.2.2 L'œdème de la patte

II.2.2.1 Photographie de la patte droite (œdémateuse) des souris

Les signes de l'inflammation sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de formaldéhyde après quelques heures de l'injection.

Les symptômes comportent une rougeur, un gonflement et une déformation de la patte, ces signes étaient plus importants chez le groupe contrôle négatif (non traité) comme le montre (c et d ; **Figure 45**). Cependant, aucun signe de ce type n'est observé chez le groupe normal (témoin) qui n'a pas subi une injection de formoldéhyde au niveau de la patte.

L'observation visuelle des groupes qui ont subi l'injection du formol a montré clairement une douleur traduite par une hyperactivité et des démangeaisons chez tous les groupes de souris juste après l'injection.

La prise de vue (a et b ; **Figure 45**) montre clairement que les souris traités par le miel, la cire ou le pollen par application locale (GE) ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au groupe control. Au 8ème jour, on observe une réduction importante du volume de la patte s'amorce chez le groupe standard (GS) et le groupes expérimentaux (GE).



Figure 45. Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'inflammation induite par le formaldéhyde (a et b : groupes expérimentaux traités ; c et d : groupe control négatif).

II.2.2.2 Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse

La figure (46) répertorie l'évolution des mensurations de l'œdème (ΔE) de la patte inflammée durant la période d'expérimentation à J2, J4, J6 et J8.

On constate une légère réduction de l'œdème des pattes représenté par la différence entre les diamètres des pattes -inflammée et non inflammée- (ΔE) dans les 3 lots traités localement par les produits de la ruche (miel, cire et pollen), ainsi que le standard mais de façon inégale, au fil des jours on remarque que cette diminution est plus importante à jour 6 dans les groupes traités par (miel, cire et pollen) par rapport au groupe standard.

Le graphe ci-dessus (**Figure. 46**) montre qu'il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le traitement par voie cutané -à des produits de la ruche (le miel, la cire et le pollen)- et elle est comparable avec celle exercée par le Diclofénac administré localement.

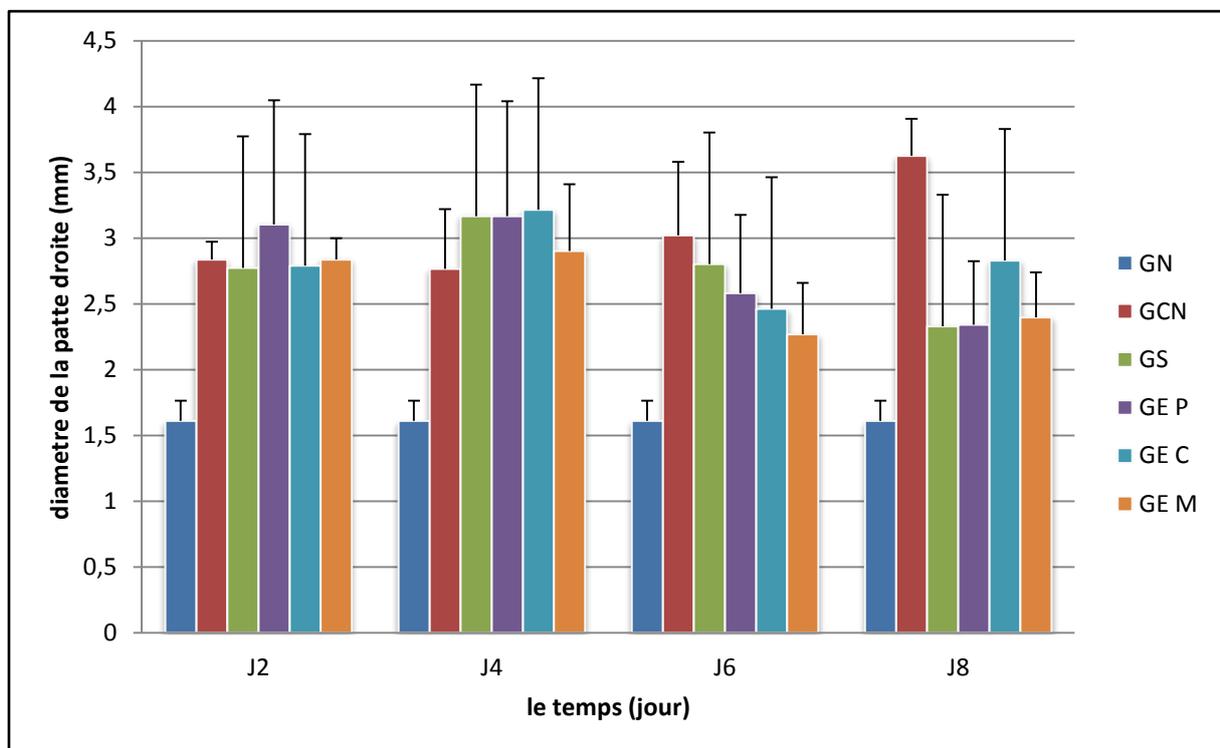


Figure 46. L'effet de l'administration locale de (miel, cire et pollen) sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde.

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 control est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ; **GN** : groupe normal ; **GCN** : groupe control négatif (non traité) ; **GS** : groupe standard traité par Diclofénac sodique (2.5 mg/souris/traitement local) ; **GEM** : groupe expérimental traité par le pollen ; **GEC** : groupe expérimental traité par la cire ; **GEP** : groupe expérimental traité par le miel.

II.2.2.3 Pourcentages d'inhibition de l'œdème (%inh)

Pour le groupe standard, l'administration du Diclofénac par application locale présente une inhibition non significative de l'œdème de la patte de souris à jour 4 ($p > 0,05$) et une inhibition significative à jour 8. En effet, cette activité atteint -12,52% au 4^{ème} jour de l'expérimentation et 35,72% au 8^{ème} jour.

Par contre, ces valeurs du pourcentage d'inhibition (%inh) montrent que (le miel, la cire et le pollen) appliqués localement exerce une inhibition hautement significative ($P < 0.01$) de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 33,86%, 21,93% et 35,44% à jour 8 respectivement.

Tableau 08. L'effet de (miel, cire et pollen) sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J4 et J8.

Groupe	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentages d'inhibition (%inh) de l'œdème (%)	
			J4	J8
GN (Normal)	/	/	--	--
GCN (Contrôle Non Traité)	/	/	00	00
GS (Standard)	Diclofénac sodique	2.5 mg/souris locale	-12,52	35,72
GEM (Expérimental Miel)	à base du miel	2.5 mg/souris locale	-3,10	33,86
GEC (Expérimental Cire)	à base de la cire	2.5 mg/souris locale	-14,20	21,93
GEP (Expérimental Pollen)	à base du pollen	2.5 mg/souris locale	3,73	35,44

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 : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

II.2.2.4 Poids des pattes

Les changements du poids des pattes à la fin de l'expérience après le sacrifice des animaux (**Figure.47**) ont également été utilisés comme paramètre pour argumenter l'évolution de l'inflammation et l'activité anti-inflammatoire des traitements utilisés.

De plus, les groupes traités par les produits de la ruche (le miel, la cire et le pollen) ou par le traitement de référence (le Diclofénac) en application cutanée ont dévoilé une diminution marquante du poids des pattes œdémateuse par rapport au groupe control, sauf que le groupe experimental (cire) a fait l'exception par une moyenne près de celle du control.

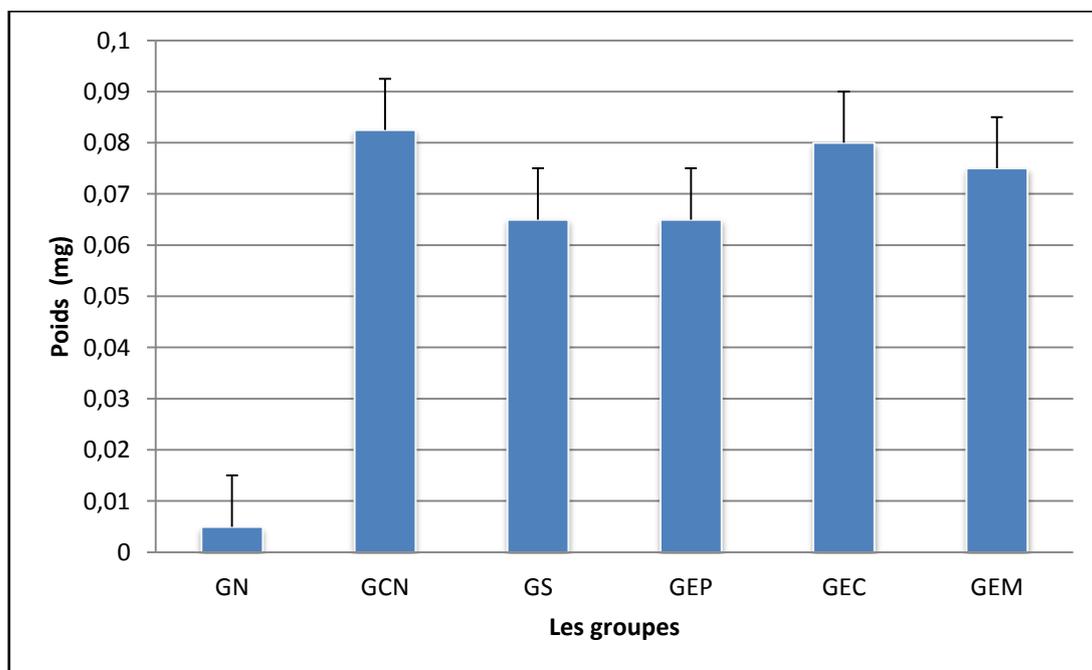


Figure 47. L'effet des produits de la ruche (miel, cire et pollen) sur le poids des pattes droites inflammées à la fin de l'expérience (J8).

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 control est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

III.DISCUSSION

L'inflammation est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression par une infection pathogène, ou par un traumatisme (**Botting et al., 2004**). Le but de l'inflammation est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire ou par anomalies quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (**Regnault et al., 2000**).

Les causes de l'inflammation sont nombreuses et variées : agent infectieux, substance étrangère inerte, agent physique, lésion cyto-tissulaire post-traumatique... (**Kerrou, 2020**). L'activité anti-inflammatoire est le plus souvent intrigué à l'aide de molécules de synthèses de type anti-inflammatoire non stéroïdien AINS ou stéroïdien AIS (corticoïdes), ce sont des médicaments amplement utilisés, mais présentent des effets secondaires qui peuvent être très nocifs et laisser de nombreuses séquelles (**Das et al., 2010**).

Afin de réduire ces effets secondaires, plusieurs approches et travaux sont en cours d'évolution significatif pour remplacer les AINS et les AIS par des produits inflammatoires naturels.

Dans notre étude nous avons engendré à l'aide du formaldéhyde une inflammation au niveau des pattes droites chez les souris, et du xylène au niveau des oreilles droites des souris, dont elles représentent notre model expérimental pour évaluer l'effet anti-œdémateux et anti-inflammatoire en utilisant le miel, la cire et le pollen.

Durant notre suivie des différents groupes utilisés dans cette expérience pendant une durée de 8 jours pour les groupes des pattes, 4 jours pour les groupes des oreilles.

Premier test, l'injection du formaldéhyde au premier jour de l'expérience sur la patte droite des souris chez tous les groupes sauf le groupe normal **témoin**, on a observé une augmentation du volume de la patte droite suite à un gonflement. Cependant, cette augmentation chez le groupe **contrôle négatif (GCN)** a été plus importante que les groupes expérimentaux traités. Ce qui prouve bien que le formaldéhyde a déclenché une réaction inflammatoire générant un œdème, les résultats ont dévoilé aussi que le poids de l'œdème du groupe control négatif (ceux qui ont acquis simplement le formol) a été atténué chez le groupe traité par le Diclofénac (application locale).

Deuxième test, après avoir injecté du xylène sur l'oreille droite de tous les groupes de souris, on a observé une augmentation significative du volume de cette oreille. Ce qui prouve bien que le xylène possède une réaction inflammatoire générant un œdème.

En effet, l'injection du formaldéhyde provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques imputés de la réaction inflammatoire (**Reanmongkol *et al.*, 2009**). Nous constatons que ces médiateurs sont responsables de l'augmentation et de la perméabilité vasculaire. Conformément, l'exsudat se volatilise de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel, cet exsudat est la cause de l'œdème repéré et la sensation de la douleur (**Mansour, 2015**).

Afin d'évaluer nos deux tests anti-inflammatoires nous avons utilisé (le miel, cire et le pollen) comme traitement suite à cette réaction anti-inflammatoire.

Nous avons utilisé le test d'inhibition de l'œdème de la patte droite chez les souris à l'aide du formol, ensuite ont servi des produits de la ruche (miel, cire et pollen) comme traitement, ces derniers ont approuvé une activité anti-inflammatoire qui est vigoureuse comparant avec celle de l'anti-inflammatoire de référence le Diclofénac sodique. Ce test-là est appelé test thérapeutique.

Par contre, les groupes oreilles ont été traités avec (le miel, la cire et le pollen) en premier, ensuite nous avons utilisé en deuxième lieu le test d'inhibition de l'œdème de l'oreille droite chez les souris à l'aide du xylène. Cependant, ces produits naturels ont approuvé une activité anti-inflammatoire, Elle est également vigoureuse comparant avec celle de l'anti-inflammatoire de référence le Diclofénac sodique. Ce test-là est appelé le test préventive.

Les groupes expérimentaux des oreilles, qui ont subi une deuxième dose de traitement (miel, cire et pollen) ont montré un effet biphasique.

Ces résultats coïncident avec plusieurs études qui ont évoqué que l'activité anti-inflammatoire de ces produits peut s'élucider suite à l'assiduité des particules bioactives imputés de cet effet.

En outre, nos résultats révèlent que l'utilisation du (miel, cire et le pollen) a limité de manière significative l'œdème causée par le formaldéhyde à partir du jour 6 de l'expérience.

Corrélativement à nos résultats de notre étude, de nombreuses approches ont illustré que les produits bios qui proviennent soit d'une origine végétale ou animale, sont reconnus pour leur activité anti-inflammatoire (**Morand et al., 2018**).

En plus, ces résultats sont en accord avec l'utilisation traditionnelle de ces produits qui rapporte que les produits de la ruche et leurs dérivés telle que la propolis, la gelée royale, sont connus dans l'antiquité, et cela pour le traitement de certaines maladies comme l'anémie, les cancers, les brûlures dans l'estomac, la cicatrisation des plaies et régler le taux de cholestérol... (**Domerego, Blanchard et al., 2006**).

L'application locale des produits naturels (miel, cire et pollen) a influencé le poids des souris qui ont été traitées au niveau de leurs pattes plus que ceux traités au niveau de leurs oreilles donc les variations ont été modérées. Donc, ceci a prouvé que ces produits contiennent un teneur élevée d'acides gras, et des sucres. Donc ils sont probablement une source alimentaire importante à côté de ces propriétés thérapeutiques.

Quant au Diclofenac, anti-inflammatoire non stéroïdien, a été aussi testé dans notre étude et a démontré son potentiel anti-inflammatoire par voie cutanée. Ce médicament détient des propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Cette dernière est jointe à sa capacité d'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**).

Dans la présente étude, nous avons constaté que nos produits (miel, cire et le pollen) ont une implication et un rôle crucial dans la baisse du poids de l'œdème plus particulièrement le miel qui a évoqué un effet anti-inflammatoire significatif, soit par l'élévation du pourcentage d'inhibition ou par l'atténuation des symptômes et signes inflammatoires.

L'effet anti-inflammatoire du (miel, cire et pollen) peut être assimilé aux constituants riches en acides gras et flavonoïdes (**Sbihi et al., 2013**). En outre, il est crucial de consigner que ces acides gras se trouvent habituellement dans certaines huiles végétales. En effet, les acides gras jouent un rôle structural et fonctionnel, ils contribuent dans la signalisation et l'apoptose cellulaire. Les études de la littérature ont dévoilé que les produits de la ruche plus particulièrement le miel qui est riche en flavonoïdes ainsi que la cire en acides gras,

subséquemment il est envisageable que l'action anti-inflammatoire de l'extrait soit liée à la présence de ces composés.

Ces résultats parviennent donc à confirmer les premières conclusions de l'équipe **Silva et al., 2021**. Qui prouvent que le miel est riche en flavonoïdes et qui peuvent inhiber l'oxyde nitrique, les cytokines et les enzymes de la voie d'acide arachidonique. Les flavonoïdes ont un rôle d'atténuer le processus inflammatoires et pourraient donc actuellement soutenir les études sur le potentiel anti-inflammatoire et pourraient donc actuellement soutenir les études sur le potentiel anti-inflammatoire du miel.

Parallèlement, la modeste activité des produits de la ruche (miel, cire et pollen) pourrait s'expliquer par le fait que la période du traitement est courte.

*Conclusion et
perspectives*



Les produits de la ruche sont issus de fleurs ou de végétaux et transformés par les abeilles. On distingue le miel, la cire et le pollen. Le miel est le produit de la ruche le plus connu et réputé, mais aussi le plus consommé par l'être humain. Il représente une excellente alternative au sucre, mais il est également le meilleur remède naturel sans aucun effet secondaire contre les inflammations. Ce dernier crée un milieu favorable à la cicatrisation, Il stimule la croissance cellulaire et possède une action antibactérienne, anti-inflammatoire, et anti-oxydante.

Durant la fin de notre étude et l'acquit de nos résultats pertinents nous avons constaté que le miel, la cire et le pollen avaient des effets anti-inflammatoires bénéfiques, plus particulièrement le miel qui possédait une activité anti-inflammatoire plus significatif.

Même si tous les mystères du miel n'ont pas encore été élucidés, ces données scientifiques sont nécessaires pour faire accepter l'idée que c'est un remède efficace et qu'il offre d'excellentes perspectives.

Enfin, n'oublions pas que le miel, si précieux ne peut être synthétisé par l'Homme. Seule l'abeille, véritable alchimiste de la nature, est capable de le produire. C'est pourquoi, il est impératif de préserver la survie de cet insecte.

Perspectives

- _ Poursuivre et renforcer le programme national de lutte contre le tabac,
- _ Mettre en place des laboratoires de recherche d'immunologie, de cytogénétiques et de biologie moléculaire dans les Centres Anti- Cancéreux (CAC),
- _ Encourager et renforcer la recherche sur/dans ce domaine précis ; la médecine traditionnelle,
- _ Sensibiliser l'opinion publique à la médecine traditionnelle et à son accès.

*Références
bibliographiques*



A

- **Adam G. (2011).** Botanique apicole, production du nectar et pollen. *Ecole d'apiculture Ruchers du Sud-Luxembourg*, 1-11.
- **Al Amin M., Chowdhury I.A., Mahbub, K.M.M., Sattar M., Shahriar M., Kuddus M.R., et Rashid M.A. (2012).** Anti-inflammatory and analgesic activities of *Asteracantha longifolia* Nees. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 15(2): 171-176.
- **Al-Mamary M., Al-Merri A., & Al-Habori M. (2002).** Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutrition research*, 22(9): 1041-1047.
- **Aribi B. (2016).** Biological activities of some medicinal plants on rheumatoid .*Thèse de doctorat en Immuno-Oncology, Algeria*, 24-45.
- **Armitage J.A., Taylor P.D., 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.
- **Atbib Y., Essad A., Zhar H., El cadi M.A., & Bousliman Y. (2022).** Impact de l'immunothérapie dans la prise en charge du cancer du poumon «Etude rétrospective menée à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V-Rabat». *Journal of Medical Research and Health Sciences*, 5(9)/ 2221-2243.
- **Auffray V. (2020).** Nutrition de l'abeille domestique productrice de miel (*Apis mellifera*) et de sa colonie ; revue de la littérature. *Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT* , 119.

B

- **Babu P.S., Prabuseenivansan S., Ignacimuthus S. (2007).** Cinnamaldehyde – A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1): 15-22.
- **Ballot-Flurin C. (2010).** Les fondements de la santé par les abeilles : L'apithérapie. *Les bienfaits de l'apithérapie*, 36268: 1-162.
- **Ballot-Flurin C. (2013).** Les bienfaits de l'apithérapie. *Edition eyrolles*, 71.
- **Bamba S., et Diakite MT. (2015).** Etude épidémiologique du cancer broncho-pulmonaire dans l'Est algérien. *Thèse de Master en Immunologie et Oncologie, Algérie*, 2-25.
- **Beaudry B. (2010).** L'évaluation et l'optimisation des échanges gazeux dans un oxygénateur de respirateur liquidien. *Mémoire de maîtrise en sciences appliquées : génie mécanique, Canada*, 2-10.

- **Blausen Medical. (2014).** Medical gallery of blausen medical 2014. *WikiJournal of Medicine*, 1(2): 1-79.
- **Bogdanov S. (2017).** « *History, Uses and Trade, Bee Product Science* », Beeswax Book: Chapter 2: En ligne disponible sur [http:// www.bee-hexagon.net](http://www.bee-hexagon.net). [Consulté le 15 Août 2022], p10-11.
- **Bogdanov S. (2017).** « *The honeybags steal from the humble-bees* ». Beeswax Book, Chapter 1, disponible En ligne sur [http:// www.bee-hexagon.net](http://www.bee-hexagon.net). [Consulté le 10 Août 2022], p12.
- **Bogdanov S., Blumer P. (2001).** Propriétés antibiotiques naturelles du miel. *RSA*, 98(3): 107-114
- **Bogdanov S., Ruoff K., & Oddo L.P. (2004).** Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys, a review. *Apidologie*, 35(1) : 4-17
- **Bonté F., et Desmoulière A. (2013).** Le miel ; origine et composition. *Actualités pharmaceutiques*, 52(531) : 18-21.
- **Bouanane S., Benkalfat N.B., Baba Ahmed F.Z., 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.
- **Boujelbene N., Prior J.O., Boubaker A., Azria D., Schaffer M., Gez E., & Zouhair A. (2011).** Intérêt de la tomographie par émission de positons couplée à la scanographie (TEP/TDM) dans les cancers urologiques. *Cancer/Radiothérapie*, 15(4), 307-315.
- **Bradbear N. (2010).** Le rôle des abeilles dans le développement rural. Manuel sur la récolte, la transformation et la commercialisation des produits et services dérivés des abeilles. *FAO, Rome*, 123-133.
- **Bréhaux K., Durlach V., Martini H., Lalanne L., Mascaux C., Lang J.P, & Chenuel B. (2021).** Référentiel Général de Tabacologie. <https://sevrage-tabagique.univ-lorraine.fr>
- **Bruneau E. (2017).** « Couvain en mosaïque et adultération des cires », 27.
- **Brunelli A., Charloux A., Bolliger C.T et al. (2009).** ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients. *Surgery and Chemoradiotherapy*, 34(1):17-41.
- **Bussièrès J., & Leone M. (2017).** Anesthésie-réanimation en chirurgie thoracique. *John Libbey Eurotext*, 10-13.

C

- **Campos M., Frigerio C., Lopes J., Bogdanov S. (2010).** What is the future of Bee-Pollen. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, 2(4):131-144.
- **Chater A., (2014).** Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique. *Thèse pour l'obtention de doctorat en médecine, Algérie*, 129.
- **Christian, R. (2013).** Mycologie médicale. *Lavoisier*, 107-119.
- **Codex Alimentarius Commission. (2001).** Codex standard 12, Revides Codex Standard for honey, 1-7.
- **Commission Européenne. (2002).** Directive 2001/110/EC du 20 décembre 2001 relative au miel. *Journal Officiel des Communautés Européennes*, L10, p : 47-52
- **Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002).** Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867.
- **Cuvelier M.E., & Maillard M.N. (2012).** Stabilité des huiles alimentaires au cours de leur stockage. *OCL Oilseeds and fats crops and lipids*, 19(2): 125-132.

D

- **Depierre A. (2006).** Cancers broncho-pulmonaires: mise au point. *John Libbey Eurotext*, 19.
- **Derat-Carriere F., & Pochon P. (2009).** Le miel, de l'histoire à la cuisine. *Phytothérapie*, 7 : 1-6.
- **Dibos C. (2010).** Intéractions plante-pollinisateur : caractérisation de la qualité du pollen de deux cucurbitacées durant son ontogénèse, sa présentation et son transport sur le corps de l'abeille domestique. *Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse*, 23.
- **Domergo R., Imbert G., Blanchard C. (2009).** Les remèdes de la ruche Editions Alpens, Monaco, 95.
- **Duruisseaux M. (2015).** Signature moléculaire des adénocarcinomes pulmonaires de type lépidique prédominant et mucineux invasif et dérégulation (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).
- **Duruisseaux M., & Berghmans T. (2018).** Évolution et révolution dans la prise en charge systémique des cancers du poumon. La nouvelle place des immunothérapies. *Revue des Maladies Respiratoires*, 35(2) : 10- 22.

E

- **Elfouzi S., Yangui I., Msaad S et al. (2007).** *Le carcinome à petites cellules du poumon : à propos de 50 cas. Revue des Maladies Respiratoires*, 24(1) : 79.

F

- **Fanny B. (2012).** Les propriétés thérapeutiques du miel et leur domaine d'application en médecine générale. *Revue de la littérature, Médecine humaine et pathologie*, 22-24
- **Ferrière N., Descout R., Conan P. L., Tromeur C., Gaspard W., Couturaud F., & Margery J. (2015).** Tumeurs de l'apex pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 7(4) : 383-386.
- **Fleury-Feith J., & Bernaudin J.F. (2011).** Les examens cytologiques en cancérologie bronchopulmonaire. *Revue des maladies Respiratoires*, 28(2) : 254-265.
- **Fratini F., Cilia G., Turchi B., & Felicioli A. (2016).** Beeswax: A minireview of its antimicrobial activity and its application in medicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(9): 839-843.

G

- **Gallé J.B., Groeber S., Ledoux A., & Nicolas J.P. (2014).** Quelques plantes employées dans le Sud-Ouest de Madagascar. *Madagascar: Jardins du Monde*.
- **Generales D. (2000).** Nutrition et cancer de prostate. *Progrès en urologie*, 10 :505-512.
- **Ghaderi R. et Afshar M. (2015).** Topical application of honey for treatment of skin wound in mice. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 29(4) : 185-188.
- **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) : 193-198.
- **Gharbi M. (2011).** *Les produits de la ruche : Origines - Fonctions naturelles – Composition propriétés thérapeutiques apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire. Thèse de doctorat en Médecine – Pharmacie.*
- **Giraud P., Lacornerie T., Mornex F. (2016).** Radiothérapie des cancers primitifs du poumon. *Cancer/Radiothérapie*, 147-156.
- **Goubet A., Livartowski A., & Romano E. (2018).** Immunothérapie et cancer du poumon : nouveaux concepts. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 35(6) : 642–651.

- **Graikou K et al. (2011).** Chmical analysis of Greek pollen - Antioxidant, antimicrobial and proteasome activation properties. *Chem Cent J*, 5 : 33.
- **Guillaume A. (2007).** La naissance de l'industrie à Paris: entre sueurs et vapeurs. *Editions Champ Vallon*, 1780-1830.
- **Guyon E., Hulin J.P., Petit L., de Gennes P.G. (2001).** Hydrodynamique physique. *Les Ulis: EDP sciences*.

H

- **Hoyet C. (2005).** Le miel, de la source à la thérapeutique. *Thèse d'Etat, Université Henri Poincaré-Nancy I, Nancy*), 87.
- **Huguet F., Haberer Guillerm S., Monnier L. (2014).** Radiothérapie. *EMC-Traité de Médecine Akos*, 9(2) :1-6.
- **Hussein S. Z., Mohd Yusoff K., Makpol S., Mohd Yusof Y. A. (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.

J

- **Janeway, C. A., Murphy, K., Travers, P., & Walport, M. (2009).** Immunobiologie. De Boeck Supérieur. Traduction de la 7eme édition anglaise par Pierre L. *Masson*, 7 : 111-459.
- **Jarosz N. (2003).** Etude de la dispersion atmosphérique du pollen de maïs. Contribution à la maîtrise des risques de la pollinisation croisée. *Thèse de doctorat 'Institut Nationale Agronomique, Paris*, 169.
- **Jean-Prost P. (2005).** Apiculture ; Connaitre l'abeille, Conduire Le Rucher (7ème édition). *Edition Tec & Doc*, 379-419.
- **Jean-Prost P., & Medori P. (2005).** Miel. In « Apiculture ». Ed. Tec et Doc, p : 180-424.

K

- **Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. (2017).** Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett*, 13(2) : 535-542.
- **Kopelman P.G. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature*, 404 (6778) : 635-643.

L

- **Lantuejoul, S. (2014).** Classification anatomopathologique des cancers pulmonaires et de leurs préneoplasies. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 6(4) : 346-357.
- **Laurent C. (2014).** L'abeille et le conseil à l'officine. *Mémoire du doctorat d'état en pharmacie. Université de Poitiers*, 28-35.
- **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.
- **Lortal S., El Mecherfi K.E., Mariotti F., Eutamène H., Rul F., Champomier-Vergès M.C., & Savary-Auzeloux I. (2020).** Aliments fermentés & bénéfiques santé: un défi pour la recherche. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 55(3) : 136-148.

M

- **Magusto J., Majdi A., & Gautheron J. (2020).** Les mécanismes de mort cellulaire dans la stéatohépatite non alcoolique. *Biologie Aujourd'hui*, 214(1-2) : 1-13.
- **Marcet M. (2017).** La cicatrisation des brûlures par le miel. Thèse de doctorat en pharmacies, U.F.R Des sciences pharmaceutiques, 75-98.
- **Marcheix B., Brouchet L., Renaud C., Berjaud J., & Dahan M. (2004).** Médiastinoscopie. *EMC-Chirurgie*, 1(4) : 426-436.
- **Marfak A. (2003).** Radiolyse gamma des flavonoïdes, Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools ; formation de depsides. *Mémoire, Université de Limoges, Limoges*.
- **Marieb E. (2008).** Le système respiratoire. Biologie humaine. *Pearson Education*, 8(13) : 467-489.
- **Marieb E., & Hoehn K. (2014).** Anatomie et physiologie humaines: Livre de Texte plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois. Pearson Education France.
- **Marieb E., Hoehn K. (2015).** Le système respiratoire. Anatomie et physiologie humaines. *Ed Pearson*, 9(22) : 943-988.
- **Marieke M., Henk Van B., Leen Van T.L., Jaap K., Jan Van De Waerdt. (2005).** Produits de l'apiculture (propriétés, transformation et commercialisation). *Fondation Agromisa et CTA, Wageningen*, 46-51.
- **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.

- **McKinley M., O'Longhlein V., Bidle T. (2014).** Le système respiratoire. Anatomie et physiologie. *Ed Maloine* , 23 : 1025-1110.
- **Mendoza S., Noa M., Valle M., Mendoza N., Mas R. (2013).** Ameliorating effects of D-002, a mixture of beeswax alcohols, on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 19(1): 10-15.
- **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.
- **Mordant P., Le Pimpec-Barthes F., & Riquet M. (2010).** Tumeurs nerveuses du médiastin de l'adulte. *Revue de Pneumologie clinique*, 66(1) : 81-94.
- **Moreau, D., Gazaille, V., Allou, N., Fernandez, C., André, V., & André, M. (2017).** Nodules en verre dépoli et adénocarcinome EGFR muté. *Revue de Pneumologie Clinique*, 73(3) : 146-150.

N

- **Noronambinina A. (2018).** *Conception et réalisation d'un moule à cire gaufrée* (Mémoire de master). Université d'Antananarivo Ecole Supérieure Polytechnique.

O

- **Ouchemoukh S. (2012).** Caractérisation physico-chimique, profils polliniques, glucidiques et phénoliques et activités antioxydantes de miels Algériens (Doctoral dissertation, Université Abderrahmane Mira de Béjaia).
- **Ouvrier M.J., Vignot S., & Thariat J. (2013).** Place de l'imagerie nucléaire et de ses évolutions pour le diagnostic et le suivi des métastases osseuses. *Bulletin du cancer*, 100(11) : 1115-1124.

P

- **Provencher S., Mainguy V., Martel S., & Simon M. (2013).** Chapitre Vii. Physiopathologie respiratoire appliquée. *Les presses de l'université Laval*, 141.
- **Puig M. N., Castaño S. M., Ferreiro R. M., Clara M. V., Hernansez N. M. (2016).** Effects of Oral Administration of D-002 (Beeswax Alcohols) on Histological and Functional Outcomes in a Rat Model of Antigen-Induced Arthritis: Preliminary

Study. *International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine*, 5: 60-68.

R

- **Ravelo Y., Molina V., Carbajal D., Arruzazabala M. D. L., Más R. et al., (2010).** Effects of single oral and topical administration of D-002 (beeswax alcohols) on xylene-induced ear edema in mice. *Latin American Journal of Pharmacy*, 29.
- **Ravelo-Calzado Y., Molina-Cuevas V., Jiménez-Despaine S., Pérez-Guerra Y., Oyarzábal-Yera A., et al., (2011).** Effects of D-002 on xylene-induced oedema in ear of mice. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 42(1): 13-16.
- **Rezaei N., Eftekhari M. H., 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.
- **Riquet M. (2014).** Anatomie du poumon humain. *Radiologie et imagerie médicale cardiovasculaire- thoracique-cervical*, 9(1) :1-11.
- **Robert A. (2011).** Le fonctionnement du corps (Système respiratoire). *Le grand guide visuel du corps humain*, 274-391.
- **Rossant A. (2011).** Le miel, un composé complexe aux propriétés surprenantes. *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie*, Université de Limoges, 2-4
- **Roubik W.D. (2017).** The pollination of cultivated plants A compendium for practitioners.

S

- **Sakhri, L., & Bertocchi, M. (2019).** Cancer bronchique et tabac: mise à jour. *Revue des Maladies Respiratoires*, 36(10) : 1129-1138.
- **Sellami L., Cherif F., Kolsi M., Khalbous S., Essoussi H., & Haddad, M. (2017).** Le syndrome de Pancoast-Tobias: une entité à plusieurs visages, à propos de 95 cas. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 18(3) : 146-151.
- **Siegel R., Naishadham D., Jemal A et al. (2013).** Cancer Statistics, CA. *A Cancer Journal for Clinicians*, 63(1):11-30.
- **Soskolne C., & Sieswerda E., (2010).** Risque de cancer associé aux usines de pâtes et papiers ; examen de l'épidémiologie professionnelle et communautaire. *Maladies chroniques au Canada*, 29(2) : 101.

T

- **Terrab A., & Heredia F.J. (2004).** Characterization of avocado (Persea Americana Mill) honeys by their physicochemical characteristics. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 1801-1805.
- **Terrab A., Gonzalez A.G., Diez M.J., & Heredia F.J. (2002).** Characterization of Moroccan unifloral honeys using multivariate analysis. *Food Chemistry*, 373- 379.
- **Teyar, N., Bensaou, M. G., & Bouzid, K. (2017).** PUB088 erlotinib in second line treatment of metastatic lung cancer: About 20 case of non-small cell lung. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(1) : 1498-1499.
- **Thibault M. (2017).** Le pollen apicole : ses propriétés et ses utilisations thérapeutiques. *Sciences pharmaceutiques, université de Lorraine ; France*, 11-15.
- **Thomas P., Dahan M., Riquet M., Massart G., Falcoz P.E., Brouchet L., et al. (2008).** Pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer primitif non à petites cellules du poumon: Recommandations de la SFCTCV: *pratiques chirurgicales dans le traitement du cancer du poumon*, 25(8):1031–1036.
- **Tohamy A. A., Abdella E. M., Ahmed R. R., Ahmed Y. K. (2014).** Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology*, 66, 283-297.
- **Tortora G., Derrickson B. (2010).** Le système respiratoire. Principe d'anatomie et de physiologie. *Ed Deboeck*, 4(23) : 915-967.
- **Tortora G., Derrickson B. (2016).** Le système respiratoire. *Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. 2ème Ed De Boeck*, 18: 515-544.
- **Tounsi. K.H, Boulefkhad N. (2018).** Étude de l'effet anti inflammatoire des lichens chez le Rat Wistar. (Master desertation. Université des Frères Mantouri1. ALGERIE), 17.
- **Travis W., Brambilla E, Nicholson A et al. (2015).** The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9):1243-1260.
- **Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., & Yankelewitz, D. (2011).** International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology*, 6(2) : 244-285.

- **Trédaniel, J., Durand, C., Teixeira, L., Staudacher, L., Beuzelin, C., Jagot, J. L., & Salmeron, S. (2011).** La pollution atmosphérique, cause de cancer bronchique?. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 72(3) : 290-296.

U

- **Underner M., Peiffer G., & Perriot J. (2014).** Prise en charge du tabagisme. *Revue des maladies respiratoires actualités*, 6(4) : 320-334.

V

- **Van Schil P., Berzenji L., & Alifano M. (2019).** Cancers bronchiques localement avancés: le rôle du chirurgien. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 11(3) : 260-264.
- **Varpe S. S., Juvekar A. R., Bidikar M. P., Juvekar P. R. (2012).** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Typha angustifolia* pollen grains extracts in experimental animals. *Indian journal of pharmacology*, 44(6) : 788.
- **Vermaelen K., Meerbeeck J-P. (2008).** Le carcinome bronchique à petites cellules : traitement de la maladie disséminée. *Revue des Maladies Respiratoires*, 25(8-C2) : 173-182.
- **Vignaud J.M. (2016).** Squamous cell carcinoma, basaloid squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma in the lung. *Annales de Pathologie*, 36(1) : 15-23.
- **Vignaux C., Beaucaire Danel S., Girard N., et al. (2017).** Cancer bronchique. *La revue du praticien*, 19-67.

W

- **Warré A. (2009).** L'apiculture pour tous. 5 : 153-167.
- **William D. (2015).** The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9):1243- 1260.

X

- **Xu, W., & Larbi, A. (2018).** Immunity and inflammation: from Jekyll to Hyde. *Experimental Gerontology*, 107 : 98-101.

Y

- **Younsi Z (2019)**. Le cancer du poumon du non-fumeur. *Thèse de doctorat en sciences médicales, Algérie*, 194.

Z

- **Zemenu G., Martine A., & Roger C. (2009)**. Analysis of the behaviour of a natural expansive soil under cyclic drying and wetting. *Bulletin of engineering geology and the environment*, 68: 421-436.
- **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., Benchaïbi 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.
- **Zoulati M., Bakkali T., Aghoutane N., Bensaid B., Lyazidi Y., Ouharakat Y., & Taberkant M. (2017)**. Syndrome de Claude Bernard-Horner révélant un faux anévrisme spontané de l'artère vertébrale. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, 42(4) : 244-247.

Annexe



Composants de l'aliment des souris (ONAB) (Office National du Bétail)

Protéines	15%
Lipides	2,5%
Cellulose	8%
Humidité	13%
Vitamine A	150.000 UI
Vitamine D3	200.000 UI
Vitamine E	3 mg
Fer	6 mg
Cu	1,2 mg
Zn	14,400 mg
Cobalt	60 mg
Mn	10,800 mg
Iode	150 mg
Sélénium	300 mg
Ca⁺²	1%
Phosphore	0,8%

RESUME

Le présent travail a pour objectif d'évaluer les effets ainsi que l'activité anti-inflammatoire des différents produits de la ruche miel, cire, pollen. Et leur pouvoir afin de les utiliser comme traitement naturelle qui ne provoque aucun des effets secondaires contrairement aux traitements actuels du cancer broncho-pulmonaire comme la chimiothérapie, radiothérapie...

La première technique consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire en utilisant les tests suivants le test d'inhibition de l'œdème de la patte droite chez les souris à l'aide du formol et le test thérapeutique en utilisant le miel, cire et pollen, pendant une durée de 8 jours. Dont ils ont montré une activité anti-inflammatoire significative plus particulièrement chez les groupes traités par le miel.

La deuxième technique consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire en utilisant les tests suivants le test préventif de l'oreille droite chez les souris comme traitement de prévention et ensuite le test d'inhibition de l'œdème de l'oreille droite des souris en utilisant le xylène pendant 4 jours.

Les résultats obtenus montrent que les produits de la ruche possèdent une activité anti-inflammatoire et qu'ils ont limité de manière significative l'œdème et peuvent s'élucider suite à l'assiduité des particules bioactives imputés de cet effet malgré la courte durée de l'expérience.

Ces tests-là ont révéler que miel possède un fort effet anti-inflammatoire par rapport à la cire et le pollen.

Mots clés : Inflammation, cancer broncho-pulmonaire, miel, cire, pollen, activité anti-inflammatoire, test thérapeutique et test préventif.

ABSTRACT

The objective of this work is to evaluate the effects as well as the anti-inflammatory activity of the different products of the honey, wax, pollen hive. And their power in order to use them as a natural treatment that does not cause any of the side effects unlike current treatments for bronchopulmonary cancer such as chemotherapy, radiotherapy...

The first technique consists in evaluating the anti-inflammatory activity using the following tests: the inhibition test of edema of the right paw in mice using formalin and the therapeutic test using honey, wax and pollen, for a period of 8 days. Which they showed significant anti-inflammatory activity, more particularly in the groups treated with honey.

The second technique consists in evaluating the anti-inflammatory activity using the following tests: the preventive test of the right ear in mice as a prevention treatment and then the inhibition test of the edema of the right ear of mice using xylene for 4 days.

The results obtained show that the products of the hive possess an anti-inflammatory activity and that they have significantly limited the edema and can be elucidated following the assiduity of the bioactive particles imputed for this effect despite the short duration of the experiment.

These tests have revealed that honey has a strong anti-inflammatory effect compared to wax and pollen.

Key words: Inflammation, bronchopulmonary cancer, honey, wax, pollen, anti-inflammatory activity, therapeutic test and preventive test.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو تقييم التأثيرات وكذلك النشاط المضاد للالتهابات للمنتجات المختلفة لخلية العسل والشمع وحبوب اللقاح. وقوتها من أجل استخدامها كعلاج طبيعي لا يسبب أي من الآثار الجانبية على عكس العلاجات الحالية لسرطان القصببات الرئوية مثل العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي...

تتمثل التقنية الأولى في تقييم النشاط المضاد للالتهابات باستخدام الاختبارات التالية: اختبار تثبيط وذمة المخلب الأيمن في الفئران باستخدام الفورمالين والاختبار العلاجي باستخدام العسل والشمع وحبوب اللقاح لمدة 8 أيام. التي أظهروا نشاطا كبيرا مضادا للالتهابات ، وخاصة في المجموعات المعالجة بالعسل.

تتمثل التقنية الثانية في تقييم النشاط المضاد للالتهابات باستخدام الاختبارات التالية: الاختبار الوقائي للأذن اليمنى في الفئران كعلاج وقائي ثم اختبار تثبيط إنتفاخ الأذن اليمنى للفئران باستخدام الكزيلان لمدة 4 أيام .

تظهر النتائج التي تم الحصول عليها أن منتجات الخلية تمتلك نشاطا مضادا للالتهابات وأنها حدثت بشكل كبير من الإنتفاخ ويمكن توضيحها بعد جدية الجسيمات النشطة بيولوجيا المنسوبة لهذا التأثير على الرغم من قصر مدة التجربة.

كشفت هذه الاختبارات أن العسل له تأثير قوي مضاد للالتهابات مقارنة بالشمع وحبوب اللقاح.

الكلمات المفتاحية: التهاب ، سرطان قصبي رئوي ، عسل ، شمع ، حبوب لقاح ، نشاط مضاد للالتهابات ، اختبار علاجي واختبار وقائي.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : MAAFI Khouloud
HARIZI Ferielle

Cancer broncho-pulmonaire : Etude comparative de l'effet anti-inflammatoire du pollen, de la cire et du miel sur deux modèles murins d'inflammation

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Résumé

Le présent travail a pour objectif d'évaluer les effets ainsi que l'activité anti inflammatoire des différents produits de la ruche miel, cire et pollen. Et leur pouvoir afin de les utiliser comme traitement naturelle qui ne provoque aucun des effets secondaires contrairement aux traitements actuels du cancer broncho-pulmonaire comme la chimiothérapie, radiothérapie...

La première technique consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire en utilisant les tests suivants le test d'inhibition de l'œdème de la patte droite chez les souris à l'aide du formol et le test thérapeutique en utilisant le miel, cire et pollen, pendant une durée de 8 jours. Dont ils ont montré une activité anti-inflammatoire significative plus particulièrement chez les groupes traités par le miel.

La deuxième technique consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire en utilisant les tests suivants le test préventif de l'oreille droite chez les souris comme traitement de prévention et ensuite le test d'inhibition de l'œdème de l'oreille droite des souris en utilisant le xylène pendant 4 jours.

Les résultats obtenus montrent que les produits de la ruche possèdent une activité anti-inflammatoire et qu'ils ont limité de manière significative l'œdème et peuvent s'élucider suite à l'assiduité des particules bioactives imputés de cet effet malgré la courte durée de l'expérience.

Ces tests-là ont révélé que miel possède un fort effet anti-inflammatoire par rapport à la cire et le pollen.

Mots clés : Inflammation, cancer broncho-pulmonaire, miel, cire, pollen, activité anti-inflammatoire, test thérapeutique et test préventif.

Laboratoire de recherche : Animalerie de l'université.

Président du jury : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadrant : ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).