

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

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Département de Biologie Animale

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 du pancréas : Etude comparative de l'effet du Pollen et du miel sur loedème aigu de la patte de souris

Présenté par : KESSAOUI Hesna

Le 17 /06/2023

OUARGLI KHADIDJA

KASSAH LAOUAR Sadjeda

Jury d'évaluation:

Présidente du jury : ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Rapporteur : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

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

Année universitaire
2022 - 2023

Remerciements

Nous remercions *DIEU* le tout puissant d'avoir nous donner, la volonté, le courage, et patience pour accomplir ce travail.

Nous tenons à exprimer toute nos reconnaissances à notre directrice de mémoire *Mme ARIBI Boutheyna* Maître de conférences <> à l'Université des Frères Mentouri, nous la remercions de nous avoir encadrées, orientées, pour son aide précieuse durant la réalisation de notre travail, pour le soutien, les conseils judicieux et la grande bien vaillance durant l'élaboration de ce travail.

Nos vifs remerciements aux membres du jury : *Mr MESSAOUDI Sabar*, Maître de conférences «B» à l'Université des Frères Mentouri, d'avoir accepté de juger notre travail, de faire partie de notre jury; *Melle MECHATI Chahinez* Maître assistante «A» à l'Université des Frères Mentouri, Nous la remercions profondément pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant d'examiner ce travail.

On tient à remercier notre chef de département *Mr MADACI*, pour sa patience, sa disponibilité au sein du département.

Merci également aux différents professeurs qui nous ont formées durant nos Cinq années en biologie et dont leur enseignement est resté précieux tout au long de notre cursus universitaire.

Un grand merci également à tout le personnel du laboratoire d'animalerie, pour leur gentillesse, aide, disponibilité tout au long de notre travail et surtout pour leur patience et conseils.

Nous tenons à remercier infiniment toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant notre recherches.

اهداء

لم تكن الرحلة قصيرة ولا ينبغي لها ان تكون لم يكن الحلم قريبا ولا الطريق محفورا بالتسهيلات لكن رغم ذلك ها انا اليوم ارى رحلتي الجامعية قد شارفت على الانتهاء بعد تعب ومشقة وجهاد للنفس بفضل من الله الذي لولى توفيقه لما انا هنا اليوم خريجة علم المناعة الخلوية والجزيئية دفعة 2023/2018 .

الى الرجل الذي علمني معنى الجهاد والتضحية بالنفس من اجل العلم ودفعني بكل ما اوتي من قوة وجهد ومال لأجل رؤيتي في هذا المكان الى من يلخص شعره تضحياته معي ابي اطال الله عمرك لتراني في اعل المراتب وتفتخر بي .

الى امي ثم امي ثم امي ... ليس فقط لأنك اويتني في رحمك الدافئ تسعة اشهر وتعاركت مع الموت لتمنحني الحياة في ميدان المخاض فكل الامهات تفعلن ذلك بل لأنك مند انجابك لي حتى هذه اللحظة اما عظيمة الى الحد الذي اشعر فيه بانك كثيرة علي فلا الكلمات توفي حقك ولا تعويضي يقارن بكرة من ما فعلته من اجلي لغاية اليوم وبكل فخر اقولها انا اليوم خريجة ماستر 2 بفضل هذه الامية التي رغم انها تعرف القليل جدا لكنها علمتني الكثير الكثير حتى الطيران بدون اجنحة.

الى قدوتي ورفيقتي دربي والداعم المادي والمعنوي لي في كل ح اختاي قيساوي ابتسام و دنيا دمتما بلسم جروحي ادعوا الله ان يوفقني لرد جميلكما وان يرزقكما الله الصحة والعافية .

سندي ومسندي واتكائي وضلعي الثابت الذي لا يميل اخي عبد الرحيم انت خير مكسب لي في هذه الحياة

الى رفيقة المواقف والسنين سندي من اول عام لي فالجامعة اختي التي لم تلدها امي التي شاركتني حزني قبل فرجي ومسحت دمعي قبل سقوطها يقال ان المدكرة تبعد بين الزميلتين لكن بفضلها أصبحنا أقرب بكثير من ما كنا اهداء من القلب للقلب لا املك الا القليل من الكلمات لأعبر عن مدى حبي لك يا صديقتي الحلوة خديجة احبك

الى كل من ساعدني في انجاز مدكرة تخرجي سواء بالفعل او بالقول إهدائي خاصة لكن حسناء فاطمة ماشا شكرا جزيلا على دعمكن لي لن أنسى خيركم ووقفتكن معي

الى صديقتي الغائبة عن العين لا عن القلب صافيا رحمك الله سنلتقي يوما ولن نفترق

الى من تحداني وحاول اعاقتي انها هنا اليوم بفضل من الله وغصبا عنكم

الى سبب سعادتني اطفالي غلام الدين اريج اسلام ادم تاج الدين وائل حفظكم الله ورعاكم

اهدي تخرجي اليوم الى فقيد عائلتي لهذا العام سيف الاسلام الذي غزا السرطان جسمه كاملا لكنه لم يستسلم وحارب الى اخر نفس انت يا صغيري بطل رحمك الله والههم والديك واخوتك الصبر والسلوان.

الى جميع مرضى الاورام السرطانية كافة والى مرضى سرطان البنكرياس خاصة شفاكم الله وخفف الامكم وجعل معاناتكم وصبركم رحمة لكم.

وكانت اخر دعواهم ان الحمد لله رب العالمين

اللهم لك الحمد حمداً لا ينفذ أوله ولا ينقطع آخره، اللهم لك الحمد فأنت أهل أن تحمد وتعبد وتشكر.

إلى من يراني دائماً بعين التعظيم، من يحيطني بأجنحته الدافئة، اللين الطاهر، سندي ومنتكئ.
إلى من صنعتني بحبها، من بذلت عمرها لأجل بسمتي وراحتي. قدوتي تلك المرأة القوية الحكيمة الناجحة
إلى سكينه روجي وفريده قلبي.

إلى نعيم دنيتي أمي وأبي .

إلى نجمتي سمائي، صداقتي الأزلية اختي تقوى واختي اسراء.

إلى ضلعي الثابت ورُكني الأمن، أخي تقي.

. إلى أختي الثالثة: سلمى.

إلى الخالة التي لا تشبه الخالات، إلى شريان حياة العائلة.

إلى الغائبة الحاضرة، غاليتي جدتي.

إلى رفاق اللهفة الأولى ولحظة الانتصار الأخير ... رميساء، آية، ابتهاج، ريان.

إلى رفيقة الدرب منذ نعومة الاظافر ابتهاج .

إلى من شدت على يدي، وتحملتني في كلّ حالاتي رميساء.

إلى كلّ من علمني حرفاً طيلة 18 سنة الماضية، هذا العمل عرفاناً لجهودكم.

اهداء

النهايةوأخيرا تخرجت ورفعت القبعة احتراما لسنين مضت من
الدراسة والتعب

في البداية الشكر لله الذي وفقني لتتمين هذه الخطوة في مسيرتي الدراسية
اهدي تخرجي الى صاحب السيرة العطرة الى من احمل اسمه بكل فخر
فلم يبخل علي طيلة حياته فكان السند والداعم لي في كل حين والدي العزيز
الى من ساندتني في صلاتها ودعائها الى من شاركتني افراحي واحزاني
الى من منحني القوة والعزيمة لمواصلة الدرب وكانت سببا في مواصلة دراستي
الى الغالية على قلبي امي

الى من رزقت بهم سندا ومسندا وضلعا ثابتا لا يميل اخوتي ياسين اسلام
شراف الدين

الى صديقة المواقف لا السنين شريكة الدرب الطويل والطموح البعيد من
كانت اتكأ عثرات حياتي حسناء الجميلة

الى جدتي وجدي اطال الله في عمركم لتروني في اعلى المراتب ورحم
من كان منهما في دار الحق

الى جميع اساتذتي الكرام الذين لم يتأخروا في مد يد العون لنا

خديجة

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE	02
PARTIE I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I. LE CANCER DU PANCREAS	
1. Physiologie du pancreas	05
1.1. Anatomie	05
1.2. Histologie	06
1.2.1. Partie exocrine.....	06
1.2.1.1. Cellules acineuses	06
1.2.2. Partie endocrine.....	07
1.3. Fonctions du pancreas	08
1.3.1. Fonctions exocrines.....	08
1.3.2. Fonctions endocrines.....	09
2. Cancer du pancreas.....	09
2.1 Les factures de risques	09
2.1 .1 Les facteurs modifiables.....	09

2.1.2	Les facteurs non modifiables.....	10
3.	Carcinogénèse pancréatique.....	10
3.1	Mécanisme de carcinogénèse du cancer pancréatique.....	11
3.2	Adénocarcinome canalaire pancreatique.....	12
3.2.1	Altérations génétiques.....	12
3.2.1.1	Activation de l'oncogène KRAS.....	13
3.2.2	Gènes suppresseurs de tumeurs inactivés.....	14
3.2.2.1	CDKN2A/p16.....	14
3.2.2.2	TP53.....	14
3.2.2.3	Smad4/DPC4.....	14
3.2.3	Autres gènes responsable de la carcinogènes.....	15
3.2.3.1	PI3K/Akt/Mtor.....	15
3.2.3.2	NFκB.....	15
3.2.3.3	Insulin-likegrowthfactor-1R.....	16
3.3	Tumeur endocrine pancreas.....	16
3.4	Cancer du pancréas et l'inflammation.....	16
4.	Classification des tumeurs pancréatique.....	16
4.1	Les tumeurs exocrines.....	17
4.1.1	L'adénocarcinome canalaire pancréatique.....	17
4.2	Les tumeurs endocrines (neuroendocrines).....	17
4.2.1	Les tumeurs fonctionnelles.....	18
4.2.2	Tumeurs non fonctionnelles.....	18
5.	Classification TNM.....	18
6.	Les stades de la maladie.....	19

7. Diagnostic	19
8. Le traitement	20
8.1 La chirurgie	20
8.2 La chimiothérapie.....	20
8.3 La radiothérapie.....	20
9. Traitement selon le Stade.....	20

CHAPITRE II. MIEL ET POLLEN

I. Miel	23
I.1. Composition chimique	23
I.1.1 L'eau	24
I.1.2 Les sucres	24
I.1.3 Les sels minéraux.....	25
I.1.4 Les vitamines	25
I.1.4 Les enzymes.....	25
I.2. Propriétés de miel.....	25
I.2.1. Propriétés physicochimique... ..	25
I.2.2. Propriétés organiques.....	26
I.3. Activité biologique.....	27
I.3.1. Activité antimicrobienne.....	27
I.3.2. Activité antioxydant.....	27
I.3.3. Activité anti-inflammatoire.....	27
II. POLLEN.....	28
II.1. Composition chimiques	29

II.2. Activité biologique	30
II.2.1. Activité antioxydant.....	30
II.2.2. Activité anti-angiogénique.....	30
II.2.3. Activité anti-carcinogénique.....	30
II.2.4. Activité anti-inflammatoire	30

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Matériels et méthodes	33
I 1. Matériel	33
I.1.1 Produits de la ruche.....	33
I.1.1.1 Miel.....	33
I.1.1.2 Pollen	33
I.1.2 Choix des animaux.....	34
I.2 Méthodes.....	34
I.2.1 Pommade de pollen.....	34
I.2.2 Traitement des souris	35
I.2.2.1 Induction de l'arthrite par le formaldéhyde	36
I.3 Les paramètres suivis au cours du traitement	37
I.3.1 Le poids.....	38
I.3.2 Aliment	38
I.3.3 Evolution de l'œdème	38

I.4 Analyses statistiques	39
---------------------------------	----

CHAPITRE II : RÉSULTATS ET DUSCUSION

I. Effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment ...	42
I.1 Le miel	42
I.1.1 Variation du poids	42
2.1.2 Consommation de l'aliment	43
II.2. Photographie de la patte droite (œdémateuse) des souris	44
II.3. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse.....	46
II.4. Pourcentages d'inhibition de l'œdème.....	47
II.5. Poids des pattes	48
III. Discussion	49

CHAPITRE III : CONCLUSIONS

BIOBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Appareil digestif avec un focus sur le pancréas.....	05
Figure 02 : Anatomie du pancréas	06
Figure 03 : Composition d'un acinus	07
Figure 04 : Aspect histologique du pancréas	08
Figure 05 : Modèle de progression génétique d'un adénocarcinome pancréatique	11
Figure 06 : Voies de signalisation et mécanismes cellulaires génétiquement altérés dans la majorité des cancers du pancréas	12
Figure 07 : Voie de signalisation de Ras.....	13
Figure 08 : Le miel	23
Figure 09 : Composition du miel.....	24
Figure 10 : Pelotes de pollen	29
Figure 11 : Miel de Montagne.....	33
Figure 12 : Pollen	34
Figure 13 : Application locale de la Diclofénac diéthylamide	36
Figure 14 : Application locale de miel de Montagne	36
Figure 15 : L'injection de formaldéhyde (0.04 ml/souris ; 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte droite.....	37
Figure 16 : Mensuration de diamètre de la patte droite.....	38
Figure 17 : Effet du miel et du pollen sur le poids des souris	42
Figure 18 : Effet du miel et du pollen sur la consommation d'aliment.....	43

Figure 19 : Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde au 1er, 4ème et 7ème Jour47

Figure 20 : L'effet de l'administration locale du miel et du pollen sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8...48

Figure 21 : L'effet du miel et du pollen sur le poids des pattes droites inflammée à la fin de l'expérience (J8).....50

LISTE DE TABLEUX

Tableau 01 : Les différents types du cancer pancréatique exocrine.....	17
Tableau 02 : Les différents types du cancer pancréatique endocrine.....	18
Tableau 03 : 8 ^{ème} version de classification TNM (AJCC, 8 TH)	19
Tableau 04 : les différents stades de cancer du pancréas	19
Tableau 05 : les différents traitements selon le stade.....	21
Tableau 06 : Différentes couleurs des miels en fonction de leur origine florale.....	26
Tableau 07 : Les 5lots de l'expérience	35
Tableau 08 : L'effet du miel et du pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J6 et J8	49

LISTE DES ABREVIATIONS

1. **PanINs** : les néoplasmes pancréatiques intra-épithéliaux
2. **KRAS**: Kirsten Rat Sarcoma
3. **PDAC** : pancreatic ductal adenocarcinoma
4. **TP53** : Tumorprotein 53KD
5. **CDKN2A**: cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A
6. **Smad4** : Mothers Against Decapentaplegichomolog
7. **DPC4** : Deleted in pancreaticcarcinoma 4
8. **GDP** : la guanine diphosphate
9. **GTP** : la guanine triphosphate
10. **AKT** : protéine kinase B
11. **BAD**: BCL2 antagonist of celldeath
12. **ERK** : extracellular signal- regulated kinase
13. **GAP**: GTPase-activatingproteins
14. **GDP**: guanine diphosphate
15. **GTP** : guanine triphosphate ;
16. **IKK** : I kappa B kinase;
17. **MEK**: mitogenactivatedprotein kinase;
18. **NFκB** : nuclear factor kappa B ;
19. **PI3K** : phosphatidylinositol- 3 kinase ;
20. **RAC** : RAS-related c3 botulinumtoxinsubstrate 1 ;
21. **RAL** : RAS-likeprotein ;
22. **RALGDS**: RAL guanine nucleotide dissociation stimulator
23. **EGFR** : epidermalgrowth factor
24. **PI3K** : phosphatidyl inositol-3- OH kinase
25. **PLC- ε** : phospholipases C
26. **EGFR** : epidermal growth factor
27. **CDKN2A/p16** : cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A/P16
28. **CDK** : cyclin-dependent kinase
29. **RB** : rétinoblastome
30. **LOH** : loss of heterozygosity
31. **PLC-ε** : Famille des Phospholipases C.
32. **53KDa** : TP53 tumor Protéine 53KDa
33. **Smad4/DPC4** : Mothers against decapentaplegi chomolog 4
34. **TGFβ** : transforming growth factor β
35. **PTEN** : phosphatase and tensin homologue
36. **PI3KCA** : phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alphapolypeptide
37. **NFκB** : Nuclear Factor Kappa B

38. **IGF** : insulin-like growth factor
39. **AGE** : les acides gras essentiels
40. **VEGF** : vascular endothelial growth factor
41. **SST**: Somatostatine.
42. **TNE**: tumeur(s) neuroendocrines(s).
43. **TNEP**: tumeur(s) neuroendocrines (s) pancréatique (s).
44. **NEM1**: néoplasie endocrinienne multiple de type 1.
45. **TNM**: tumor-nodes-metastasis.
 - a. T : la taille de la tumeur.
 - b. N: la présence ou non des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques.
 - c. M : la présence ou non de métastases dans d'autres organes (s'il a métastasé par exemple dans les poumons ou dans les os).
46. **UICC** : Union Internationale Contre le Cancer.
47. **PADC** : Pancreatic adenocarcinoma canalaire.
48. **VIP** : peptide intestinal vasoactif.
49. **PP** : polypeptide pancréatique.

Revue
bibliographique

Introduction

Le cancer se caractérise par la multiplication et la propagation anarchique des cellules anormales au sein d'un tissu normal de l'organisme en formant une ou des tumeurs (**Hanahan et Weinberg, 2000**). Cette maladie peut être due à des facteurs externes (tabac, infections, etc.) ou internes (mutations hérédité, hormones, etc.).

Le cancer du pancréas est l'un des 10 cancers les plus fréquents en Algérie avec une incidence de 5.6 chez les hommes et 3.8 chez les femmes pour 100000 habitants (**Registre de tumeurs d'Alger 2017**).

Le cancer du pancréas constitue l'une des formes les plus graves des cancers digestifs, elle est classée parmi les quatrièmes causes de mortalité dans le monde et elle devrait augmenter, environnant 15% des tumeurs pancréatiques sont résecables au diagnostic (**Kirkegard et al., 2019**).

Il existe deux types de tumeurs pancréatiques selon la glande (endocrines ou bien exocrines) ; les tumeurs endocrines, qui sont rares, commencent dans les îlots de Langerhans, alors que 90% sont des adénocarcinomes provenant de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine (**Bernard, 2005**).

Le tabac, l'alcool, l'obésité, l'alimentation sont les facteurs de risques modifiables. Le diabète, hérédité, sont les facteurs de risque non modifiable les plus établis du cancer de pancréas (**Prashanth et al., 2019**).

Le taux de survie des individus diagnostiqués est variable selon le type et la localisation du cancer de pancréas, il est important de détecter rapidement le cancer et de le traiter le plus tôt possible. Selon le type et le stade du cancer, les traitements peuvent être différents : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie (**Jacques et al., 2010**).

L'inflammation est considérée à la fois une conséquence et un facteur de risque du cancer du pancréas (**Bartsch et al., 2012**), et pour traiter cette inflammation, il existe plusieurs produits naturels à un effet anti-inflammatoire comme le miel, le pollen, la cire

Introduction

L'objectif principal de notre travail est de :

- Evaluer et mettre en évidence les activités anti-inflammatoires des produits de la ruche : miel et pollen, et évaluer l'efficacité et tester l'effet de l'application de ces produits sur l'inflammation des pattes.

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

Chapitre I :

Cancer du pancreas

1. La physiologie du pancréas

1.1. Anatomie

Le pancréas est un organe plat, de couleur jaunâtre, situé dans la partie supérieure de l'abdomen, entre l'intestin grêle et la rate, derrière l'estomac. Jouant aussi le rôle d'une glande, le pancréas mesure en moyenne 15cm de long, 4cm de large et 2 cm d'épaisseur, tandis que le poids total est compris entre 65g et 75g (**Papin et al., 2009**).

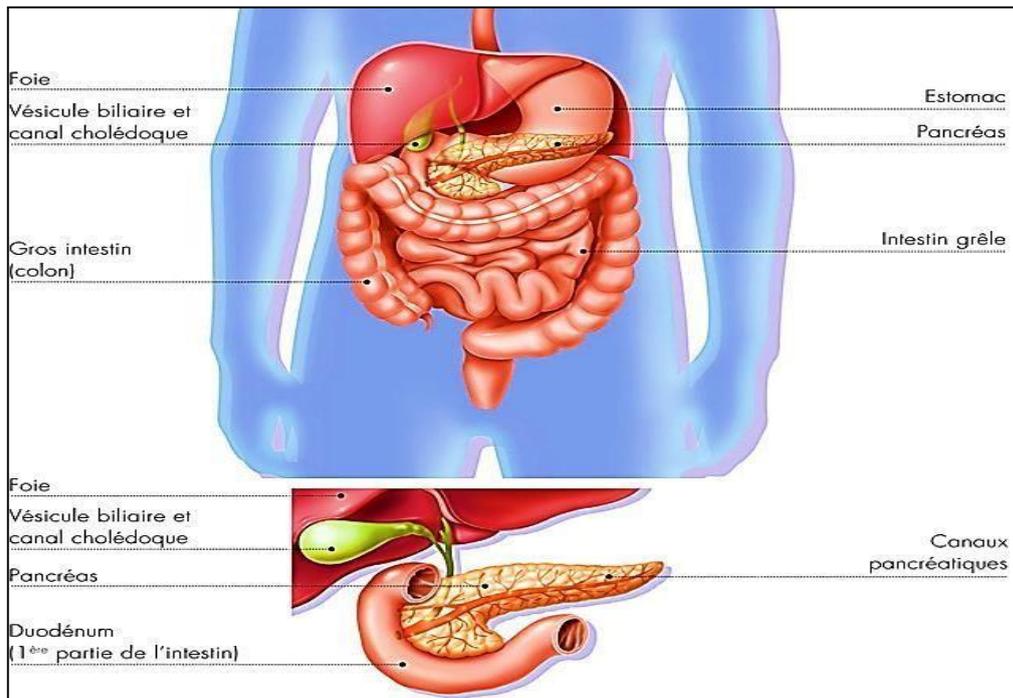


Figure 01 : appareil digestif avec un focus sur le pancréas (**Morris et Machesky, 2015**).

Il est divisé en trois parties :

- **La Tête** : qui représente la partie la plus volumineuse de cet organe et qui s'insère dans le cadre du duodénum.
- **Le corps** : dont la face postérieure est marquée par l'emprémié de la veine splénique.
- **La queue** : qui se termine au contact de la rate (**Pocock, 2004**), (**Beaugerie et al., 2014**).

Le pancréas possède deux conduits extérieurs, l'un est principal, l'autre est accessoire.

***Le canal de Wirsung (Conduit principal)** : il débute au niveau de la queue du pancréas et traverse toute la longueur de la glande. Avant d'arriver au niveau de la tête du

pancréas, il forme un coude pour se diriger vers le duodénum. Ce canal permet de drainer la majeure partie de la glande.

***Le canal Santorini (conduit accessoire) :** Ce canal pancréatique secondaire prend naissance au niveau du coude de canal de Wirsung. Comme il traverse la partie supérieure de la tête du pancréas pour rejoindre le duodénum, il permet de drainer une partie de la tête (Maiga, 2019).

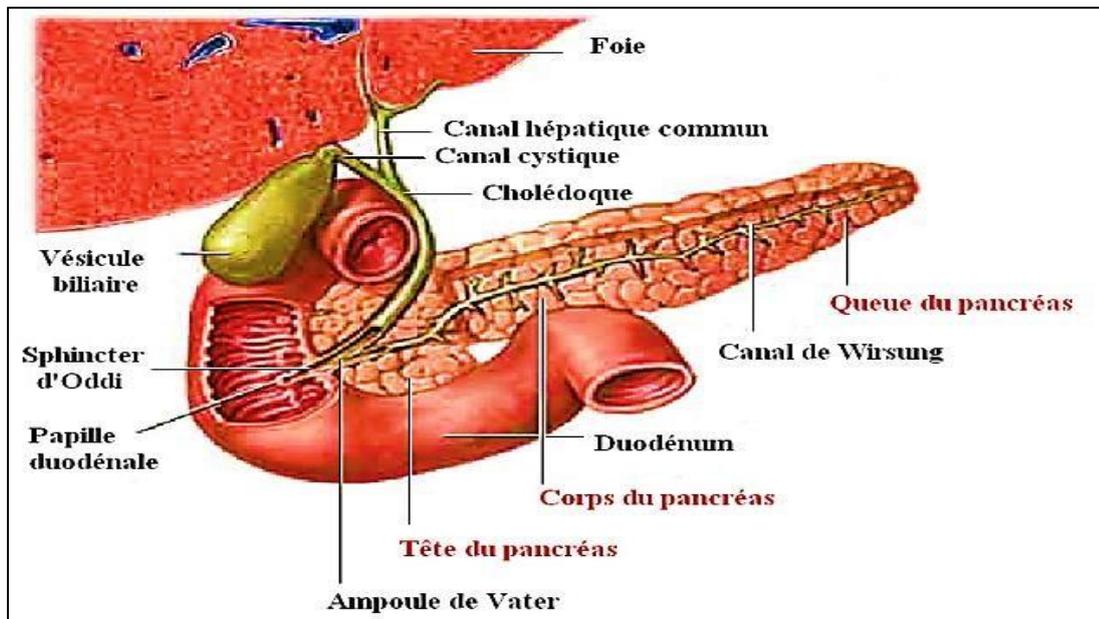


Figure 02 : Anatomie du pancréas (Lafitte, 2012).

1.2. Histologie

Le pancréas est une glande lobulée, entourée d'un fin tissu conjonctif aréolaire, possédant une double activité, comportant deux parties, une exocrine et une autre endocrine.

1.2.1 La partie exocrine

Elle constitue la plus grande partie de l'organisme (environ 95% de l'ensemble de cellules) composée de deux types de cellules, les cellules acineuses et les cellules canalaire (ductable) (Lacour *et al.*, 2015).

1-2-1-1 Les cellules acineuses

Ce sont des cellules épithéliales organisées en acinus (l'unité fonctionnelle du pancréas exocrine). Elles sont composées de cellules séreuses, ou zymogène, et elles sont dotées de très nombreux grains de sécrétion représentant les protéines synthétisées, ces derniers retrouvés au niveau du pôle cellulaire apical (Lacour *et al.*, 2015).

Les cellules acineuses constituées de cellules centro-acineuses, de cellules stellaires et de cellules canalaire forment l'acinus. Ce dernier regroupe ces cellules en grappe de raisin centrée autour du canalicule qui draine la sécrétion des hormones néo-synthétisées. Les cellules acineuses sont organisées et liées par des jonctions serrées qui assurent la communication entre les cellules (**Morisset, 2008**).

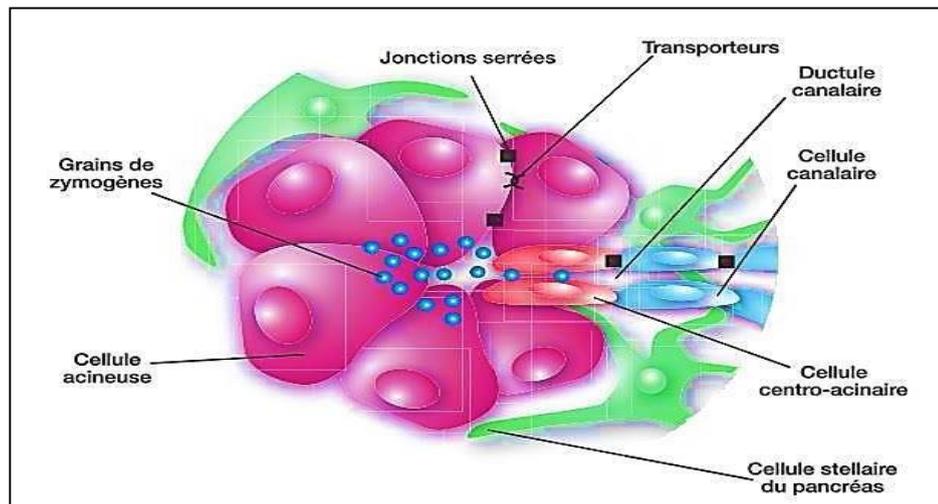


Figure 03 : composition d'un acinus (**Lafitte, 2012**).

1-2-2 La partie endocrine

La partie endocrine ne représente que 1% de la masse pancréatique et constituée d'environ un million d'amas de cellules appelées les îlots de Langerhans. Ces derniers sont plus nombreux au niveau de la queue (**Zoubairi, 2008**).

Ils comportent quatre catégories de cellules différentes :

✓ les cellules α

- environ 15 à 20 % de la population insulaire.
- synthétisent le glucagon.
- occupent la périphérie des îlots (**Campbell et al., 2021**).

✓ les cellules β

- représentent 75 à 80 % des cellules.
- produisent de l'insuline (**Rorsman et al., 2018**).

✓ les cellules δ

- sont à l'origine de la sécrétion de la somatostatine.
- population peu importante environ 5% (**Campbell *et al.*, 2021**).

✓ les cellules PP (gamma cellules)

- produisent le polypeptide pancréatique (PP).
- présentent surtout dans la tête du pancréas.
- contiennent des grains denses.
- elles sont stimulées par les repas, l'exercice physique et le nerf vague

(**Rorsman *et al.*, 2018**).

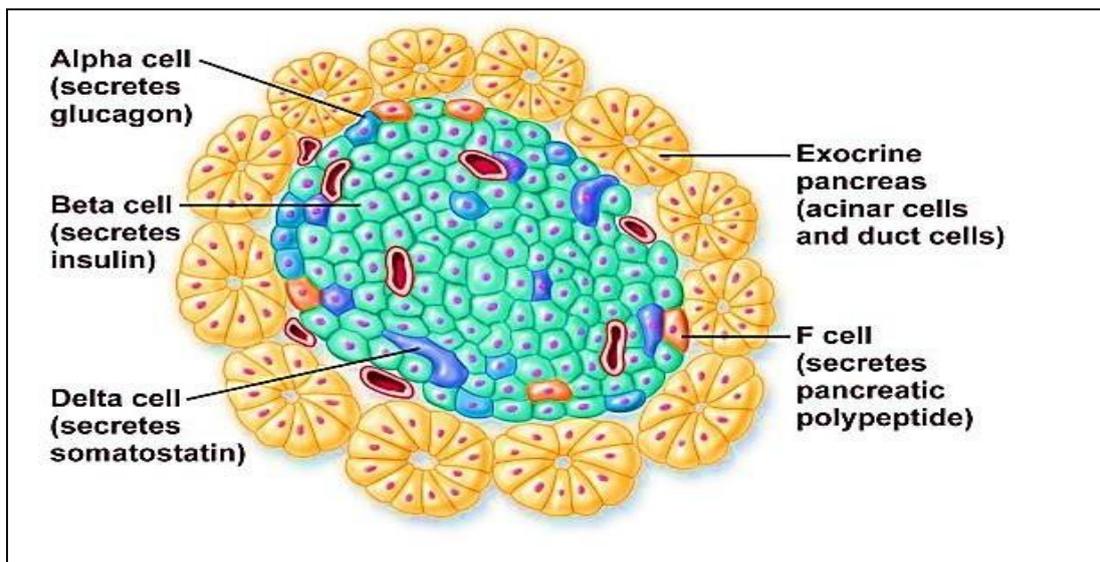


Figure 04 : Aspect histologique du pancréas (**Bardeesy *et al.*, 2002**).

1-3 Les fonctions du pancréas

1-3-1 Les fonctions exocrines

Les glandes exocrines ont pour rôle de synthétiser des enzymes responsables de la dégradation des aliments en éléments simple, participant activement au processus de digestion. Ces enzymes sont synthétisées par les cellules acinaires et sécrétées dans la lumière des acini, ces enzymes seront par la suite déversés dans le duodénum infiltrant du canal de Wirsung (**Lafitte, 2012**).

Ces enzymes sont de quatre grandes familles

- Les protéases ; la trypsine, la chymotrypsine et la carboxypeptidase.
- Les enzymes glycolytiques ; (maltase, amylase).

- Les enzymes lipolytiques ; (triglycérides lipase, carboxyle ester hydrolase, phospholipase A2).

- Les nucléases : ADNse, ARNse.

La sécrétion exocrine correspond au suc pancréatique (un mélange des enzymes), c'est un liquide incolore composé surtout d'eau et de sels minéraux, contenant des électrolytes, des bicarbonates et des protéines produites principalement par les cellules canalaire (**Morisset, 2008**).

1-3-2 Les fonctions endocrines

Les fonctions endocrines sont assurées par les îlots de Langerhans, dispersés au sein du pancréas exocrine. Il consiste à sécréter des hormones dans le sang, comme l'insuline et le glucagon, qui sont notamment chargées de réguler le taux de la glycémie, la somatostatine, inhibe la sécrétion de plusieurs hormones, dont l'hormone de croissance secrétée par l'anté-hypophyse, l'insuline, le glucagon, la gastrine, le peptide intestinal vasoactif (VIP) et l'hormone stimulant la thyroïde (TSH), et enfin le polypeptide pancréatique (PP), inhibe la sécrétion exocrine pancréatique (**Lanz, 2013**).

2. Le cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est classé le 14^{ème} cancer le plus fréquent et la 7^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde. Selon le registre de tumeurs d'Algérie en 2017, le cancer du pancréas vient en 10^{ème} position chez l'homme, avec une incidence de 5.6 pour 100000 habitants, et 3.8 pour 100000 habitants chez les femmes (**Oukkal, 2012**)

2.1 Les factures de risques

2.1 .1 Les facteurs modifiables

- **Le tabac**

Le risque du cancer du pancréas augmente avec la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement. En effet, il est estimé que 20% des tumeurs pancréatique sont dues à la consommation de tabac (**Vincent et al, 2011**).

- **L'alcool**

La consommation régulière et excessive d'alcool augmente le risque de ce type de cancer (plus de 3 verre par jour) car le développement d'une pancréatite est favorisé (**Prashanth et al, 2019**).

- **L'obésité**

Le risque de carcinome pancréatique augmente avec l'obésité, en particulier viscérale (**Huxley et al., 2005**).

Le surpoids et l'obésité majorent non seulement le risque de cancer mais aussi les risques de récurrence et de mortalité ((**Huxley et al., 2005**).

- **L'alimentation**

La consommation des aliments riches en graisses animales et en nitrosamines augmente le risque du cancer pancréatique. Donc un régime alimentaire riche en fruits, légumes et en vitamines C est recommandé (**Thierry et al., 2014**).

2.1.2 Les facteurs non modifiables

➤ **Le sexe**

Le cancer du pancréas est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (**Jons, 2012**).

➤ **L'âge**

Plusieurs études ont démontré que le cancer du pancréas est la principale pathologie d'une population âgée entre 60 à 80ans (**Pranshanth et al ., 2019**).

➤ **Le diabète**

Des études récentes ont révélé qu'environ 85% des patients diagnostiqués avec un cancer du pancréas, ont une tolérance au glucose altérée (**Pannala et al, 2008**).

➤ **Les antécédents familiaux**

Environ 5 à 10% des personnes atteintes de cancer du pancréas signalent des antécédents familiaux de cancer du pancréas (**Pannala et al, 2008**).

3. Carcinogénèse pancréatique

L'adénocarcinome présente un phénotype glandulaire avec des structures canalaire présentant différents degrés d'atypie cellulaire. Il infiltre les tissus environnants et est associé à une très forte réaction fibreuse et inflammatoire, appelée desmoplasie. Le phénotype canalaire des cellules cancéreuses pancréatiques laisserait penser qu'une prolifération anarchique des cellules canalaire est à l'origine de l'adénocarcinome pancréatique. Ainsi, ce cancer est très souvent associé à des lésions dysplasiques des canaux pancréatiques. Trois types de lésions précancéreuses ont été décrits : les néoplasmes pancréatiques intra-épithéliaux (PanINs), les plus fréquents, les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses pancréatiques ainsi que les cystadénomes mucineux (Hugueta, 2011).

Les PanINs sont des lésions papillaires microscopiques et sont classés en trois grades, 1, 2 et 3, qui reflètent la progression histologique jusqu'à l'adénocarcinome invasif. Les PanINs sont souvent retrouvés dans les tissus adjacents aux adénocarcinomes. Des études moléculaires ont montré que les PanINs et les adénocarcinomes pancréatiques partagent des altérations génétiques communes, avec une augmentation croissante de ces altérations au cours des différents stades de PanINs.

Les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses pancréatiques sont des tumeurs épithéliales, de type papillaire, sécrétant du mucus, très proches des PanINs. Enfin, les cystadénomes mucineux sont des lésions papillaires macro-kystiques sécrétant des mucines (Hugueta, 2011) (Figure 4).

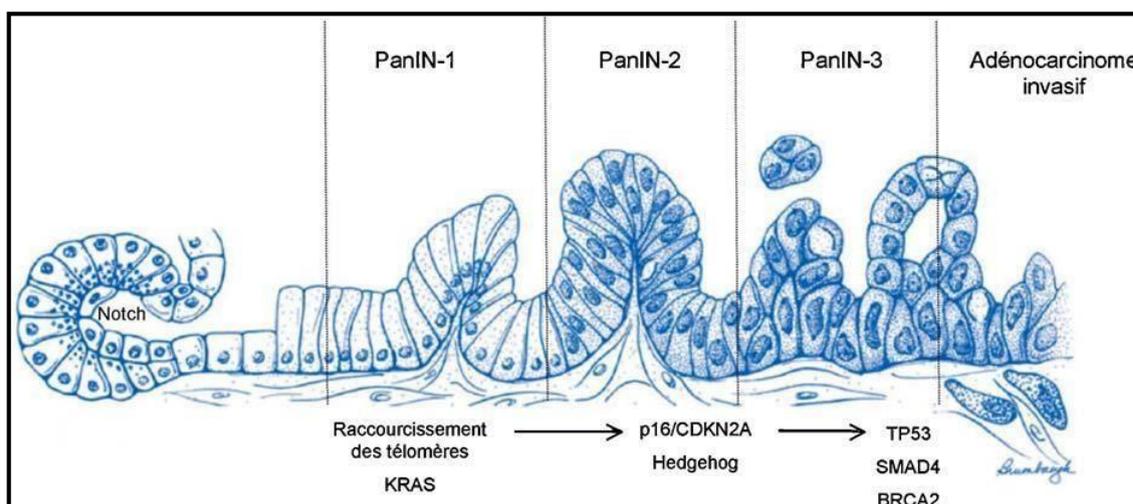


Figure 05 : Modèle de progression génétique d'un adénocarcinome pancréatique (Maitra, 2008).

3.1 Mécanisme de carcinogénèse du cancer pancréatique

Le pronostic défavorable des cancers du pancréas pourrait être lié à un diagnostic tardif et/ou à une dissémination métastatique précoce. De plus, les tumeurs pancréatiques résistent à la fois à la chimiothérapie et à la radiothérapie. La résistance des cancers du pancréas aux traitements anticancéreux peut être expliquée par l'activation constitutive de voies de signalisation responsables d'une survie cellulaire (activation d'oncogènes et inactivation de gènes suppresseurs de tumeur), l'hypovascularisation de ces tumeurs corrélée avec l'importance du stroma, la surexpression de mucines à la surface cellulaire et la présence de cellules souches tumorales. (Hugueta2011)

3.2 Adénocarcinome canalaire pancréatique

Une accumulation de défauts génétiques hérités et acquis entraîne la transformation néoplasique et la progression des cancers du pancréas. L'oncogène k-ras est presque universellement muté dans le cancer du pancréas, mais ne semble pas être une découverte particulièrement spécifique du cancer. En revanche, la connaissance de l'implication des gènes suppresseurs de tumeurs dans la tumorigenèse de PDAC continue de s'enrichir, et il apparaît que les modifications d'un certain nombre de leurs voies de régulation sont extrêmement importantes pour le développement du cancer du pancréas. (Cowgill et Muscarella, 2003)

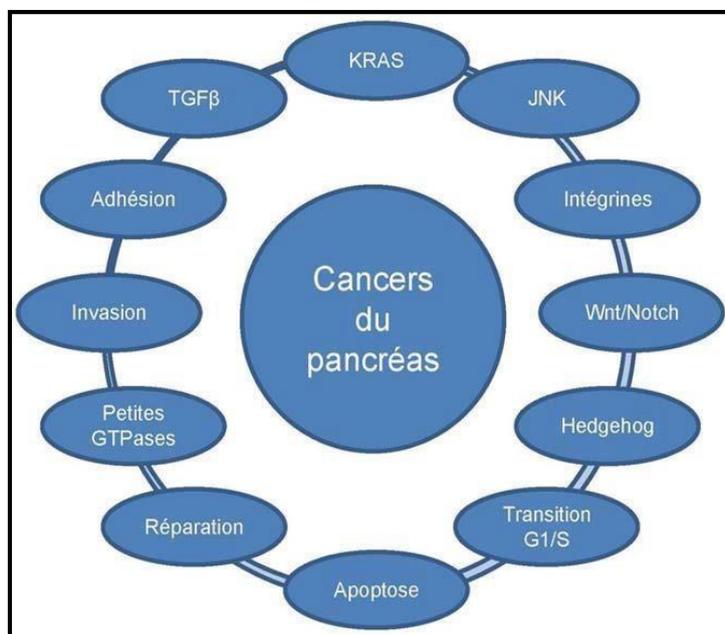


Figure 06 : Voies de signalisation et mécanismes cellulaires génétiquement altérés dans la majorité des cancers du pancréas (Jones, 2008)

3.2.1 Altérations génétiques

3.2.1.1 Activation de l'oncogène KRAS

En effet, la mutation du gène K-ras est largement considérée comme l'un des événements les plus précoces, voire critiques, dans la pathogenèse de la PDAC. Situé sur le chromosome 12, le gène K-ras code pour un membre de la famille Ras des protéines liées au GTP qui transduisent les signaux de croissance, de différenciation et de survie cellulaires. Des mutations ponctuelles, survenant principalement au codon 12 du gène K-ras, altèrent l'activité GTPase intrinsèque de la protéine, la bloquant ainsi dans sa forme active (liée au GTP). (Abramson *et al.*, 2007) (Figure 6).

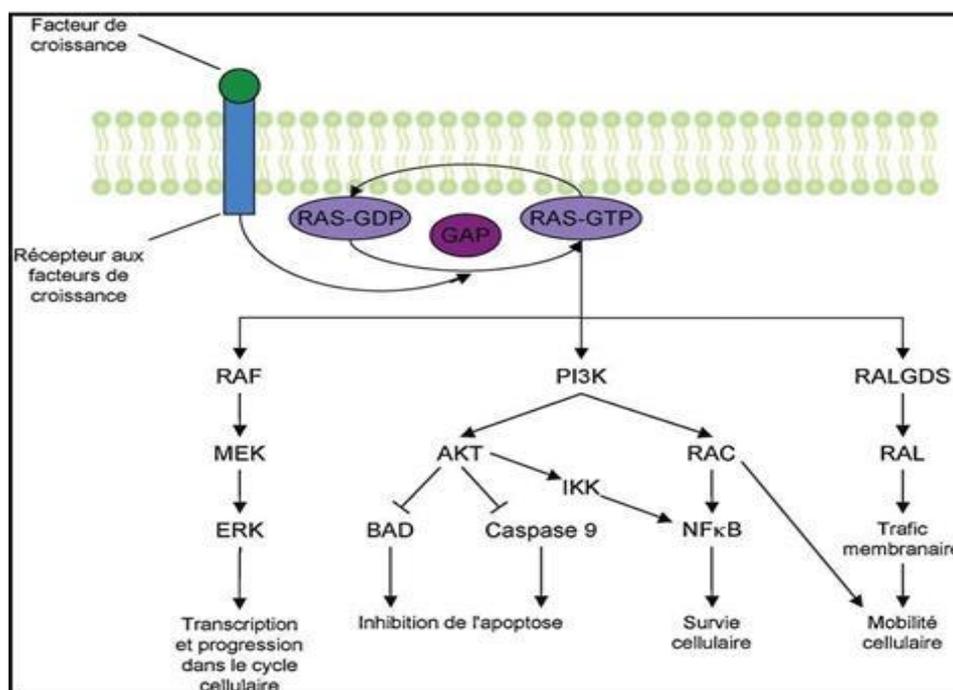


Figure 07 : Voie de signalisation de Ras (Hruban, 2008).

AKT : protéine kinase B ; BAD: BCL2 antagonist of celldeath ; ERK : extracellular signal- regulated kinase ; GAP: GTPase-activatingproteins ; GDP: guanine diphosphate ; GTP : guanine triphosphate ; IKK : I kappa B kinase;MEK: mitogenactivatedprotein kinase; NFκB : nuclear factor kappa B ; PI3K : phosphatidylinositol- 3 kinase ; RAC : RAS-related c3 botulinumtoxinsubstrate 1 ; RAL : RAS-likeprotein ; RALGDS : RAL guanine nucleotide dissociation stimulator.

Les effecteurs de Ras peuvent être divisés en trois sous-groupes :

- Le premier est celui des protéines de la famille Raf-1 ; une fois activée, Raf phosphoryle MEK, qui elle-même phosphoryle ERK.
- Le second sous-groupe est représenté par la famille phosphatidyl inositol-3- OH kinase (PI3K).
- Le troisième sous-groupe inclut un membre de la famille des phospholipases C (PLC-

ε), tiam1, qui active RalGDS, ainsi que les GTPases Rac et Rho, Rassf1.

La présence d'une mutation de KRAS au niveau tumoral est responsable d'une activation acquise de la voie RAS/MAPK en aval du récepteur de l'EGFR (epidermal growth factor) et totalement indépendante de la fixation du ligand à ce dernier (**Hugueta, 2011**).

3.2.2 Gènes suppresseurs de tumeurs inactivés

3.2.2.1 CDKN2A/p16

Le gène CDKN2A/p16 (cyclin-dependent kinase Inhibitor 2A/P16), aussi nommé INK4A, est inactivé dans environ 95 % des carcinomes pancréatiques. Le gène est situé sur le chromosome 9, où il code une protéine qui inhibe l'entrée dans la phase S du cycle cellulaire en inhibant la kinase dépendante de la cycline. (CDK) Phosphorylation 4/6-dépendante de la protéine du rétinoblastome (RB). La conséquence de l'inactivation de p16 est une croissance cellulaire non régulée par une progression inappropriée dans le cycle cellulaire. Les mécanismes d'inactivation de p16 comprennent la délétion homozygote, la mutation intragénique plus la perte d'hétérozygotie (LOH) et l'hyperméthylation du promoteur. (**Abramson et al., 2007**)

L'inactivation du gène suppresseur de tumeur p16/CDKN2A survient précocement dans l'oncogénèse pancréatique car elle est observée dans 30 % des PanINs de grade 1 et dans 70% des PanINs de grade 3. Récemment, (Chang et al). Ont montré que l'expression de p16 était un facteur de pronostic favorable après résection pancréatique (**Hugueta, 2011**).

3.2.2.2 TP53

Le gène suppresseur de tumeur p53 est inactivé dans 50 % à 75 % des PDAC. Le gène est situé sur le chromosome 17, où il code un facteur de transcription qui régule l'expression d'une gamme de gènes importants dans la progression du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. Parmi les fonctions importantes du produit p53 figure l'inhibition de la progression du cycle cellulaire face aux dommages à l'ADN ; une conséquence de l'inactivation de p53 est la perte de la fonction de « point de contrôle » du cycle cellulaire.^{13,16} Le mécanisme d'inactivation de p53 est une mutation intragénique, résultant en un produit défectueux incapable de se lier à l'ADN. (**Abramson et al., 2007**)

3.2.2.3 Smad4/DPC4

Smad4/DPC4 (Mothers against decapentaplegi homolog 4) est inactivé dans 55 % des

cancers du pancréas. Le gène est situé sur le chromosome 18, où il code une protéine qui joue un rôle clé dans le facteur de croissance le TGF β (transforming growth factor β).

L'inactivation de DPC4 peut entraîner une progression dérégulée dans le cycle cellulaire. (**Abramson *et al.*, 2007**)

Ce dernier possède une double fonction :

- lors de la phase d'initiation tumorale et de progression précoce, il inhibe la prolifération et accélère l'apoptose, jouant un rôle de suppresseur de tumeur veillant à l'homéostasie du milieu.

- plus tardivement, le TGF β facilite la migration cellulaire, l'invasion tumorale et l'angiogenèse.

Les Smads sont des médiateurs clés de la réponse transcriptionnelle au TGF β . Le Smad4, en particulier, est un facteur transcriptionnel du pancréas et jouent un rôle d'accélérateur de la carcinogenèse (**Hugueta, 2011**).

3.2.3 Autres gènes responsable de la carcinogènes

Le gène suppresseur de tumeur PTEN (phosphatase and tensin homologue) joue un rôle majeur dans le développement embryonnaire, la migration cellulaire et l'apoptose. PTEN est une phosphatase lipidique qui régule des voies de signalisation importantes, notamment la voie PI3K. Les mutations de PTEN entraînent une activation constitutive de la voie PI3K/Akt, engendrant des tumeurs résistantes à l'apoptose. Dans le cancer du pancréas, PTEN n'est pas muté, cependant, sa fonction est inhibée par une perte d'expression. Environ 60 % des cancers du pancréas ont une expression diminuée ou abolie de PTEN (**Hugueta, 2011**).

3.2.3.1 PI3K/Akt/mTOR

La signalisation de PI3KCA (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alphapolypeptide) peut être activée par Ras ainsi que par d'autres voies de tyrosine kinase activées par des facteurs de croissance. Les effecteurs de cette voie sont activés et/ou surexprimés dans les PDAC et médient les signaux de prolifération cellulaire, de survie et de chimiorésistance.

(**Abramson *et al.*, 2007**)

Il a notamment, été observé une surexpression d'Akt, l'effecteur de PI3K, dans 10 à 20 % des adénocarcinomes pancréatiques, associée à un pronostic défavorable. Son ciblage inhibe la croissance tumorale in vitro et in vivo (**Hugueta, 2011**).

3.2.3.2-NF κ B

NFκB (Nuclear Factor Kappa B), est un facteur de transcription qui est constitutivement actif dans presque toutes les lignées cellulaires du cancer du pancréas et dans les tissus de la PDAC. Les gènes régulés par NF-κB favorisent la survie cellulaire, l'invasion, la chimiorésistance et l'angiogenèse. Des essais cliniques évaluent les inhibiteurs de NF-κB (par exemple, la curcumine) dans le traitement du cancer du pancréas. (**Abramson et al, 2007**)

3.2.3.3 Insulin-likegrowthfactor-1R

Parmi les autres facteurs de croissance identifiés, il a été observé une surexpression de l'insulin-likegrowth factor (IGF) par les cellules cancéreuses pancréatiques et le stroma environnant entraînant une suractivation de son récepteur, IGF-1R. La fixation de l'IGF sur son récepteur entraîne une activation des voies Ras/MAPK et PI3K/Akt responsables d'une prolifération cellulaire, de la modulation de la différenciation cellulaire et d'une inhibition de l'apoptose (**Hugueta, 2011**).

3.3 Tumeurs endocrines du pancréas

Les tumeurs endocrines pancréatiques sont extrêmement rares, leur incidence étant estimée à un à cinq cas par million d'habitants et par an. Elles représentent moins de 1 % de tous les néoplasmes pancréatiques. On peut s'attendre à ce qu'un médecin ne s'occupe que d'un, voire deux, patients atteints de tumeurs endocrines pancréatiques au cours de sa vie. À l'heure actuelle, aucun facteur de risque environnemental significatif n'a été identifié comme étant associé au développement de ces tumeurs (**Cowgill et al., 2003**)

3.4 Cancer du pancréas et inflammation

L'inflammation est considérée à la fois une conséquence et un facteur de risque du cancer du pancréas. La pancréatite auto-immune héréditaire pose un risque à vie estimé de développer une PDAC (pancreatic ductal adenocarcinoma) de 40% (**Bartsch et al., 2012**) . Tandis que la pancréatite chronique pose un risque 13 fois plus élevé de développer une PDAC (**Yadav, 2013**). Plus la durée de la pancréatite est longue plus la possibilité de mutation de Kras est grande, ce qui indique l'effet de l'inflammation répétée sur l'apparition de mutation du Kras (**Lohr M et al., 2005**). On concluant par l'inflammation subclinique de bas grade est suffisante pour favoriser la carcinogénèse ou par l'inflammation est une conséquence des évènements précoces de la maladie (**Medzhitov, 2008**)

4. Classification des tumeurs pancréatique

Les tumeurs du pancréas sont organisées en deux catégories ; les tumeurs qui se développent sur des cellules exocrines et celles qui se développent sur des cellules endocrines (Gloor, 2017).

4.1 Les tumeurs exocrines

Elles se développent à partir des cellules exocrines dans les canaux du pancréas. (Shapira *et al*, 2012).

4.1.1 L'adénocarcinome canalaire pancréatique

Actuellement il s'agit de la quatrième cause liée au cancer dans le monde et il est estimé qu'elle en deviendra la deuxième cause dans les 2030 après le cancer du poumon (Rahib *et al*, 2014). C'est tumeur solide maligne pancréatique la plus fréquente représentée par les cellules canalaire (Bosman *et al*, 2010).

Tableau 01 : Les différents types du cancer pancréatique exocrine (Lafitte, 2012).

	Types de cancer	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
E X O C R I N E	Adénocarcinome canalaire	Douleurs abdominales, ictère, anorexie, dépression, altération de l'état général	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatiques
	Cystadénocarcinome mucineux ou séreux	Douleurs abdominales et dorsales, vomissements, diarrhées	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatiques
	Tumeurs acinaires	Douleurs abdominales, jaunisse, perte de poids, anémie, diarrhées	Ensemble du pancréas	Variable
	Tumeurs pseudopapillaires et kystiques	Douleurs abdominales et dorsales, perte de poids	Ensemble du pancréas	Variable
	Tumeur intra-canalaire papillaire et mucineuse (TIPMP)	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte de poids, jaunisse	Principalement dans la tête du pancréas	Variable
	Carcinome épidermoïde	Douleurs abdominales et dorsales, fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissements	Ensemble du pancréas	Variable
	Pancréatoblastome	Douleurs abdominales, nausées, vomissements	Principalement dans la tête du pancréas	Généralement bénignes

4.2 Les tumeurs endocrines (neuroendocrines)

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des tumeurs rares, dont l'incidence augmente.

Les TNEP sont le plus souvent bien différenciées caractérisées par un fort taux de métastases (50%), principalement hépatique, développées au niveau des îlots endocrines du pancréas à une petite taille. Cela fait que leur diagnostic est souvent retardé (Falconi *et al*, 2016).

Ces tumeurs se manifestent généralement de 2 façons, selon s'ils sont fonctionnelles ou non, et si elle la tumeur produit des hormones et provoque des symptômes (**Balakrishanan et al, 2018**).

4.2.1 Les tumeurs fonctionnelles

Les tumeurs neuroendocrines fonctionnelles représentent moins de 20% des TNEP, responsables de symptômes liée à l'hypersécrétion des hormones : d'insuline (insulinome) ; gastrine (gastrinomes ou syndrome de Zollinger -Ellison) ; glucagon (glucanome) et de peptide vasointestinal (VIPome ou syndrome de Verner- Morrison). Et d'autre hormones rare (SST, ACTH, PTHrp) (**Jensen et al, 2012**).

4.2.2 tumeurs non fonctionnelles

Elles sont malignes dans 30 à 50% des Les cas et découvert à un stade tardif suite de la croissance de la tumeur. Caractérisées par l'absence d'hypersécrétion suite à un syndrome tumoral ou symptômes similaire à ceux de adénocarcinomes canalaire (la douleur abdominale, perte de poids, d diarrhée, effet de masse) (**Buffet, 2009**).

Tableau 02 : Les différents types de cancer pancréatique endocrine (**Lafitte, 2012**).

	Types de cancer	Peptide sécrété	Symptômes	Localisation des tumeurs	Potentiel tumorigène
E N D O C R I N E	Gastrinome	Hypersécrétion de gastrine	Ulcères, douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids, vomissements	Tête du pancréas, duodénum	Très souvent malignes
	Glucagonome	Hypersécrétion de glucagon	Eruption cutanée, diabète, dépression, confusion	Corps, queue du pancréas	Variable
	Insulinome	Hypersécrétion d'insuline	Hypoglycémie, confusion, tremblements, céphalées	Ensemble du pancréas	Généralement bénignes
	Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM) ou syndrome de Wermer	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatiques	Fatigue, faiblesse ou douleur musculaire, constipation, calculs rénaux, ostéoporose précoce	Ensemble du pancréas, Glandes parathyroïdes	Peuvent être malignes dans le pancréas
	Somatostatine	Hypersécrétion de somatostatine	Diabète, douleurs abdominales, diarrhées, ballonnements, lithiase biliaire, perte de poids	Ensemble du pancréas, ampoule de Vater	Variable
	VIPome	Hypersécrétion de VIP	Diarrhée, perte de poids, hypokaliémie, vomissements, douleurs abdominales	Corps, queue du pancréas	Généralement malignes
	Tumeur endocrine non fonctionnelle	Hypersécrétion d'un ou plusieurs peptides pancréatiques	Douleurs abdominales, altération de l'état général	Ensemble du pancréas	Très souvent malignes et métastatiques

5. Classification TNM

La classification TNM constitue un système de classification des tumeurs selon trois critères qualifiant l'évolution de la maladie :

- T : la taille de la tumeur.
- N : la présence ou non des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques.

Chapitre I : Cancer du pancréas

- M : la présence ou non de métastases dans d'autres organes (s'il a métastasé par exemple dans les poumons ou dans les os).

Tableau 03 : 8^{ème} version de classification TNM (AJCC, 8TH) (Xiaoyan et Dongwei ., 2021) .

Tumeur Primaire (T)	Ganglions Lymphatiques Régionaux (N)	Métastases M
-TX : Tumeur primitive ne peut pas être établie -T0 : Pas de preuve de l'existence d'une tumeur primitive -Tis : Carcinome in-situ -T1a : < 0.5 cm -T1b : > 0.5 et < 1 cm -T1c > 1 cm et < 2 cm -T2 : < 2 cm et < 4 cm -T3 : < 4 cm -T4 : étendue au tronc cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécables)	-NX : La présence de ganglions ne peut être évaluée -N0 : Pas de métastase dans les ganglions voisins -N1 : 1 à 3 ganglions -N2 : > 4 ganglions	-M0 : Pas de métastases -M1 : Métastases

6. Les stades de la maladie

Les médecins utilisent la classification TNM de l'Union Internationale contre le cancer (UICC) pour définir le stade de cancer.

Tableau 04 : les différents stades de cancer du pancréas (Mevel, 2022).

STADE UICC	TNM	EXPLICATION
stade 0	Tis N0 M0	On trouve des cellules anormales seulement dans le revêtement du pancréas (aussi appelé carcinome in situ).
stade IA	T1 N0 M0	La tumeur se trouve seulement dans le pancréas et mesure 2 cm ou moins.
stade IB	T2 N0 M0	La tumeur se trouve seulement dans le pancréas et mesure plus de 2 cm.
stade IIA	T3 N0 M0	La tumeur s'est propagée aux tissus voisins mais pas aux gros vaisseaux sanguins à proximité.
stade IIB	T1 à T3 N1 M0	La tumeur se trouve dans le pancréas ou s'est propagée aux tissus voisins mais pas aux gros vaisseaux sanguins à proximité. La tumeur s'est propagée aux ganglions lymphatiques régionaux
stade III	T4 Tout N M0	La tumeur s'est propagée au-delà du pancréas jusqu'aux gros vaisseaux sanguins à proximité. La tumeur peut s'être propagée aux ganglions lymphatiques régionaux.
stade IV	Tout T Tout N M1	Le cancer s'est propagé vers des emplacements éloignés, comme le foie, un poumon ou la cavité Abdominal (péritonéal).

7. le diagnostic

Le mauvais pronostic du cancer du pancréas est son diagnostic tardif. Les premiers signes commencent à apparaître quand le cancer est déjà à un stade avancé. Le pourcentage des patients qui sont diagnostiqués à un stade encore opérable est juste de 20%.

Le diagnostic se fait par l'imagerie d'abord, l'échographie abdominale, et puis la tomodensitométrie. Dans le but de préciser la taille de la tumeur et son éventuelle extension sous forme de métastases vers les ganglions, le foie ou les os. Le diagnostic doit être étayé par biopsie, pour les tumeurs non-opérables, ou par analyse tumorale, pour les tumeurs opérables (**Boulakal, 2017**).

8. Le traitement

8.1 La chirurgie

C'est le cas dans 10 à 20 % des cancers du pancréas exocrines et elle est effectuable uniquement si la tumeur mesure entre 2 à 2.5cm de diamètre, n'envahissant pas les tissus voisins ou les vaisseaux et sans métastase, au dépend aussi de l'état général du patient (**Acad, 2012**).

8.2 La chimiothérapie

Dans le cancer du pancréas, la chimiothérapie est presque toujours systématique, Elle est utilisée pour les tumeurs localement avancés et non résécables et/ou aux cancers métastatiques (**Acad, 2012**).

8-3 La radiothérapie

Dans le traitement du cancer du pancréas, la radiothérapie est principalement utilisée en association avec une chimiothérapie orale (capécitabine), on parle alors de chimioradiothérapie. Cette combinaison est utilisée lorsque la tumeur du pancréas est localement avancée ou dans le cas des patients qui ont subi une intervention chirurgicale mais qui présentent un risque élevé de récurrence (**Boulakal, 2017**).

9. Traitement selon le Stade

Tableau 05 : les différents traitements selon le stade (Acad, 2012).

Stade	Options thérapeutiques
Stade I	Chirurgie radicale avec ou sans traitement adjuvant
Stade II	Chimiothérapie ou radio-chimiothérapie d'induction Si résultat positif une chirurgie radicale secondaire avec traitement adjuvant
Stade III /IV	<p>TRAITEMENT STANDARD</p> <p>Soins de support dès le diagnostic : endoscopies (en première intention plutôt que chirurgie) pour drainage biliaire en cas d'ictère et/ou prothèse duodénale en cas de sténose symptomatique, traitement de la douleur, prise en charge nutritionnelle.</p> <p>-Chimiothérapie (induction) par gemcitabine (pour les patients en bon état général.</p> <p>En cas de bonne réponse au traitement, réévaluation de la possibilité d'une opération.</p> <p>OPTIONS</p> <p>-Chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX ou gemcitabine plus nab-paclitaxel.</p> <p>Chimio-radiothérapie avec capécitabine après au moins 3 mois de contrôle tumoral par chimiothérapie systémique.</p> <p>Chirurgie secondaire si très bonne réponse, absence d'apparition de métastases.</p>

Chapitre II :

Miel et pollen

I. Miel

Le miel est une substance 100% naturelle, l'homme n'intervient pas dans sa fabrication, il est produit par les abeilles *Apis mellifera* à partir du nectar des fleurs ou à partir de certaines sécrétions provenant des parties vivantes de plantes (Lequet, 2010).

En effet, les ouvrières butinent, transforment et combinent avec des matières propres qu'elles sécrètent elle-même, emmagasinent et laissent murir dans les rayons de ruche. Cette denrée peut être fluide, épaisse ou cristallise (Blanc, 2010).



Figure 08 : Le miel (Kolli *et al.*, 2022).

I.1 Composition chimique

La composition chimique du miel est complexe et variable en fonction de plusieurs facteurs ; d'un part d'espèces de plantes butinées du nectar (Patricia *et al.*, 2015), par les abeilles et d'autre part de l'environnement : le climat, la température de la ruche, la race d'abeilles, l'état physiologique de la colonie, et la nature des plantes butinées (Bertoncel *et al.*, 2007 ; Guler *et al.*, 2007).

Le miel est une solution visqueuse compose essentiellement de l'eau, de sucre, des sels minéraux, des vitamines, des acides organiques, des acides aminés et d'autres substances tell que les composés phénoliques (Mimoun, 2021).

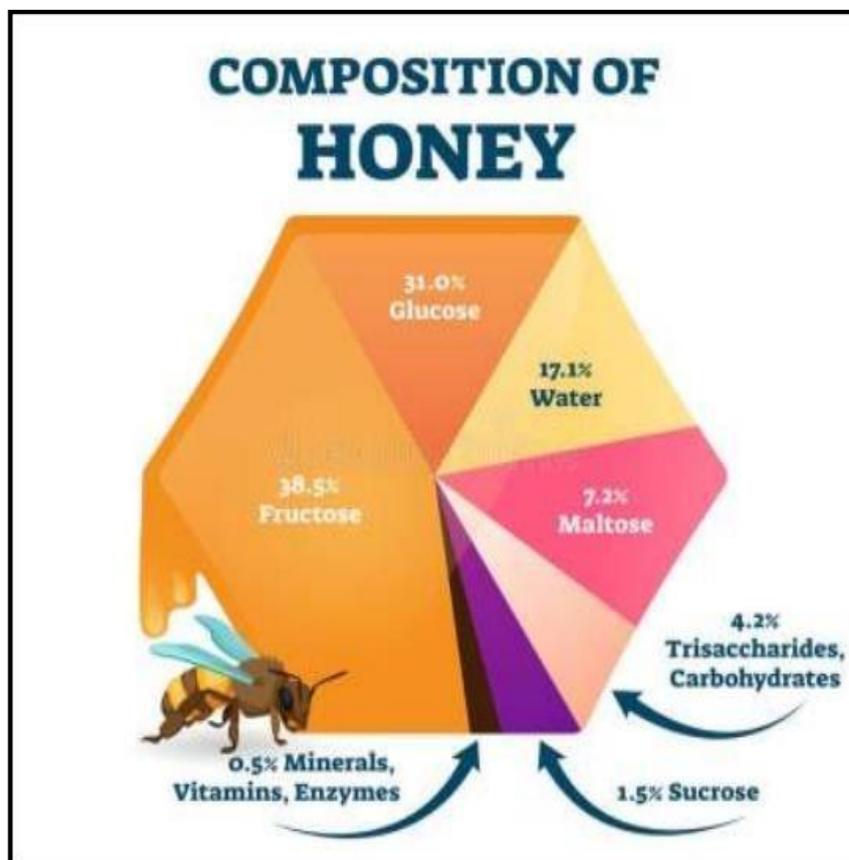


Figure 09 : Composition du miel (Mimoun, 2021).

I.1.1 L'eau

L'eau est l'un des composants les plus importantes du miel qui provient du nectar butiné par les abeilles, sa teneur optimal dans le miel varie entre 15 à 20 %. Le miel se fermente rapidement au cours de l'entre posage (Gupta *et al.*, 2014).

I.1.2 Les sucres

Le miel est très riche en sucres dont la concentration doit être comprise entre 95 à 99 % de la matière séché, il est constitué de deux sucres simples principalement : le glucose (35 à 80%) et le fructose (40 %), on y trouve aussi des maltoses et du saccharose en faibles quantités (2% pour les deux sucres) (Prost, 2005).

I.1.3 Les sels minéraux

Présents en très faible quantité, entre 0.1 à 1 % de leur taux, contient également des nombres des minéraux et oligoélément comme potassium, calcium, sodium, magnésium, manganèse, fer, cuivre, bore, phosphore, soufre, zinc, baryum et le silicium (**Cuviller, 2015**).

Certains oligoéléments jouent un rôle très important dans l'équilibre ionique et la réaction enzymatique de cellules (**Clemence, 2005**).

I.1.4 Les vitamines

Le miel contient de très faible quantité de vitamine A et D liposoluble, et C en particulier. La vitamine B qui on trouve le B1, B2, B3, B5, B6 (**Cuviller, 2015**).

Les vitamines présentes dans le miel sont mieux préservées en raison du pH relativement acide du miel (**Bonté et Desmoulières., 2013**).

I.1.4 Les enzymes

Le miel contient plusieurs enzymes dont la présence est liée à l'origine du miel : végétale au animale (**Meda et al., 2005**). Le gluco-invertase c'est l'enzyme majeure dans le miel qui a pour rôle l'hydrolyse du saccharose pour libérer le fructose et le glucose, on y trouve la glucose-oxydase, la catalase, la phosphatase, diastase (**Cuvillier, 2015**).

I.2 Propriétés du miel

I.2.1 propriétés physicochimiques

➤ pH

Le pH du miel varie entre 3,5 et 6 (**Molan, 2002**), il est naturellement acide quel que soit son origine, sa peut être due à la présence des acides organiques qui contribuent à sa saveur et ralenti ou arrêté le développement de certain bactéries (**Brahim et al., 2012**).

Les miels issus de nectar ont un ph compris entre 3,5 et 4,5 par contre aux miels de miellat ayant un ph supérieur à 4,5 (**Schweizer, 2005**).

➤ Densité

La densité du miel dépend de la teneur en eau et de la composition chimique de miel. Elle varie entre 1,40 à 1,45 g /cm, et plus lourd que l'eau (**Bogdanov, 2012**).

➤ Viscosité

Le miel est un liquide visqueux, sa viscosité dépend d'une grande variété de substances dont les principaux sont : la composition chimiques du miel, la teneur en eau, la température (**Boukraa, 2010**).

I.2.2 Propriétés organiques

➤ Couleur

Il existe différentes couleurs pour le miel ça dépend de ses origines florales et géographiques (**Clemence, 2005**).

La couleur est l'un des critères essentiels de classification des miels, notamment d'un point de vue commercial (**Blanc, 2010**). Le (**Tableau 07**) nous donne les couleurs caractéristiques de certains miels.

Tableau 06 : Différentes couleurs des miels en fonction de leur origine florale (**Blanc, 2010**).

Origine florale	Couleur
Acacia	Incolore
Lavande, tilleul	Ivoire
Tournesol, pissenlit	Jaune
Châtaigner, bruyère	Brun
Saule, sapin	Très foncée avec des reflets verts

➤ Odeur

Les odeurs très variables des différents miels sont végétales, florales ou fruitées, puissantes ou non, fines, lourdes vulgaires. Une odeur de fumée ou de fermentation est un défaut (**Guerzou et Nadj, 2009**).

➤ Goûts

Il y'a une grande variété de saveur (sucré salée, amère acide), d'arôme et de la flaveur, cela dépend des plantes ou les abeilles ont récoltées le nectar par voies rétronasale (**Guerzou et Nadj, 2009**).

I.3 Activités biologiques du miel

I.3.1 Activité antibactérienne

Le miel présente une activité antibactérienne, elle s'agit d'inhiber la croissance des micro-organismes et des champignons, sur les bacilles gramme positives, et une autre activité bactériostatique et bactéricides sur nombreuses souches, dont certains sont résistantes aux antibiotiques comme les staphylocoques (**Balas, 2015**).

I.3.2 Activité antioxydante

Le terme de stress oxydatif décrit un déséquilibre entre l'activité antioxydante et la production des radicaux libre dans un organisme (**Balas, 2015**)

Le mécanisme protecteur antioxydant du miel utilisé à la fois des enzymes tels que la peroxydase, catalase et les acides organiques, les acides aminés, les composants phénoliques et les flavonoïdes (**Maameri, 2014**).

I.3.3 Activité anti-inflammatoire

Plusieurs études ont mis en évidence l'action du miel sur les cellules responsables du phénomène inflammatoire. Le miel, à une concentration de 1%, stimule in vitro stimule la libération de cytokines (TNF- α , IL-1 β et IL-6) qui sont les acteurs de la réponse par les monocytes (**Tonks et al., 2001**), et sur les sites tumoraux qui inhibe de manière significative la croissance et le développement tumorale chez un large éventail de souris et certaines lignées cellulaires cancéreuses in vitro (**Balas, 2015**).

Plusieurs études ont démontré que l'application de miel sur les sites tumoraux inhibe de manière significative la croissance tumorale chez un large éventail de souris et certaines lignées cellulaires cancéreuses *in vitro*. Dans le cas des maladies inflammatoires a également été démontrée suite à l'ingestion de miel chez le rat.

Le mécanisme putatif est l'effet de la production de radicaux libres sur l'inflammation des tissus. Il a été cliniquement observé que lorsque le miel était appliqué sur les plaies, l'inflammation était considérablement réduite, l'œdème et l'exsudant étaient réduits.

La douleur est une autre composante de l'inflammation que le miel peut également atténuer, des études histologiques de biopsies de plaies chez des animaux non infectés ont montré moins de leucocytes associés à l'inflammation des tissus lors de l'utilisation de miel : ce n'est donc pas une conséquence secondaire. Les propriétés anti-inflammatoires du miel jouent un rôle thérapeutique important. Une inflammation excessive et prolongée peut devenir nocive et empêcher la guérison, surtout si des radicaux libres sont produits dans les tissus. Même si mes antioxydants n'agissent pas directement sur l'inflammation, ils peuvent éliminer les radicaux libres et éviter leurs effets nocifs.

En plus d'éliminer les radicaux libres formés, le miel a une activité antioxydant, produit une chélation des ions métalliques, tels que le fer et le cuivre, par le peroxyde d'hydrogène, et constitue un système antioxydant important (**Balas, 2015**).

II. Le pollen

Les grains de pollen sont elliptiques ou sphériques, mesurent de 0,01 mm à 0,1 mm. Le pollen d'abeille est un médicament naturel thérapeutique en raison de l'efficacité de ses applications médicinales et nutritionnelles (**Figure 09**) (**Almaraz-Abarca, 2004**).

Ce produit végétal diversifié est riche en substances biologiquement actives. Cette composition chimique dépend en grande partie de l'origine géographique de la plante et sa la source, mais aussi la race et l'activité des abeilles, de plus, les conditions climatiques (**Nogueira 2012 ; Da Silva, 2014**).



Figure 10 : Pelotes de pollen (Herboristerie suisse, 2017)

II.1 Composants chimiques du pollen

200 substances ont été trouvées dans les grains de pollen de différentes espèces végétales (**Campos, 2010**), le pollen contient :

- 22,7 % de protéines dont 10,4 % d'acides aminés, comme la lysine, l'histidine, la leucine, la thréonine, la valine, la méthionine, la phénylalanine l'isoleucine et le tryptophane. De plus, il existe des grandes quantités des ribonucléiques.
- 30,8% de glucides digestibles, en particulier le fructose et le glucose (25,7%).

(**Kędzia et Holderna-Kędzia, 2005**).

- Lipides : les acides gras essentiels (AGE) sont présents dans le pollen à hauteur d'environ 5,1%. (**Szczesna, 2006**).
- Les composés phénoliques : 1,6% en moyenne, comme les flavonoïdes, les leucotriènes, les catéchines, et les acides phénoliques (**Asafova, 2001**).
- Le pollen est une source assez importante de vitamines à la fois liposolubles 0,1%, telles que la provitamine A et les vitamines E et D, et hydrosolubles 0,6%, telles que B1, B2, B6 et C. Les bioéléments sont présents dans environ 1,6%, y compris les macronutriments (calcium, phosphore, magnésium, sodium et potassium) et les micronutriments (fer, cuivre, zinc, manganèse, silicium et

Sélénium). Ce dernier existe à hauteur de 0,02% (**Campos et Bogdanov, 2008 ; Kędzia et Holderna-Kędzia, 2012**).

II.2 Activités biologiques du pollen

II.2.1 Activité Antioxydante

Dans le système antioxydant endogène, les oligoéléments qui sont des composants du pollen activent les antioxydants comme le Zinc, Manganèse, Cuivre qui activent le superoxyde dismutase, le fer, la catalase et le sélénium pour la glutathion peroxydase.

Dans le système antioxydant exogène, les flavonoïdes (faiblement absorbés), après avoir atteint le sang, leur processus de métabolisme commence au niveau des intestins et du foie, ce qui leur donne le pouvoir antioxydant (**Saric et al., 2009**).

II.2.2 Activité Anti- angiogénique

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF est fortement impliqué dans la régulation de l'angiogénèse dans des maladies telles que le cancer il assure l'angiogénèse, responsable de la propagation des cellules cancéreuses, et il est essentiel à la croissance tissulaire. (**Carmeliet, 2005**)

Une concentration de 300 µg/mL est suffisante pour inhiber la prolifération des tubes endothéliaux induits par VEGF (**Izuta et al., 2009**)

II.2.3 Activité anti-carcinogénique

La propriété antioxydante du pollen favorise la cytotoxicité contre de nombreuses tumeurs. Des études sur le pollen de *Brassica campestris* ont été montrés son efficacité qui était une augmentation significative de l'enzyme caspase 3 et une diminution de l'expression de la protéine anti-apoptotique BCl (**Morais et al., 2011**).

II.2.4 Activité Anti-inflammatoire

Le pollen est fortement recommandé dans les cas d'inflammation aiguë et chronique. Le principe de l'effet anti-inflammatoire du pollen est d'inhiber l'activité de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase, enzymes responsables de la transformation de l'acide arachidonique en composés toxiques tels que la prostaglandine et les leucotriènes, induisant des conditions

Chapitre II : Miel et Pollen

Inflammatoires aiguës et chroniques dans les tissus. Un extrait concentré de pollen a le pouvoir d'éliminer à 75 % le gonflement de la patte d'un rat concerné. Cette activité est assurée par les acides phénoliques et les flavonoïdes ainsi que les acides gras (**Choi, 2007 ; Pascoal *et al.*, 2014**).

Partie pratique

Chapitre I :

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 10)
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



Figure 11 : Miel de Montagne.

I.1.1.2 Pollen

- L'abeille : *Apis mellifera*.
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik Ibn Ziad Constantine. (figure 11)



Figure 12 : Pollen.

I.1.2 Choix des animaux

Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire, nous avons utilisé un groupe de **20** souris appartenant à la race Albinos, espèces *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 5 lots de 4 souris chacun ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans le tableau 08

I.2 Méthodes

I.2.1 Pommade de pollen

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

I.2.2 Traitement des souris

Notre étude comporte un groupe de 28 souris mâles, pour chaque extrait, réparties en 5 lots (Tableau 08).

Tableau 07 : Traitement des souris pendant 8jours.

groupe expérimental	Traitement	Mode d'administration	Injection de formaldéhyde	Nombre d'animau x	Dose quotidienne
N (normal)	/	/	-	4	/
C (contrôle non traité)	/	/	+	4	/
S (standard)	Diclofénac (pommade)	Voie cutanée	+	4	2.5 g/souris
E1 (expérimental 1)	Pollen	Voie cutanée	+	4	2.5 g/souris
E2 (expérimental 2)	Le miel	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 et pollen) 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 Diclofénac diéthylamide (Voltrène[®]) ou par le miel ou le pollen, cette application a été effectuée sur la patte droite (inflammée) de chaque souris à traiter (groupe S et groupe E1).



Figure 13 : Application locale de la Diclofénac diéthylamide (Voltrène[®]).



Figure 14 : Application locale de miel de Montagne.

I.2.2.1 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 a 1% (0.04ml) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite de la souris (**Rahmaniet 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 15 : L'injection de formaldéhyde (0.04 ml/souris ; 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte droite.

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 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 Téléphone **Redmi Note 10 5G**.

I.3.3 Animal :

Durant la période d'expérimentation, les souris sont alimentées avec l'aliment ONAB sous forme de granulés et de l'eau de robinet ad libitum.

- Ils sont pesés tous les jours à la même heure (9h 30) pendant les 8 jours de traitement.
- 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

Le suivie 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).



Figure 16 : Mensuration de diamètre de la patte droite.

- ❖ L'évaluation de l'évolution de l'œdème chez les différents groupes est donnée 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 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 traitées ; par les différents produits testés (le Diclofénac et l'onguent à base de miel et pollen).

- 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**)

$$\%Inh = 100[1 - (\Delta E_t / \Delta E_c)]$$

Avec,

ΔE_t : représente la différence de l'œdème entre j_0 et j_x de la patte gauche de la souris traitée.

ΔE_c : représente la différence de l'œdème entre j_0 et j_x de la patte gauche de la souris témoin.

I.4 Analyses statistiques

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

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

- Non significative si $p > 0,05$.

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

Chapitre II :

Résultat

Et

Discussions

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

I.1 Le miel

I.1.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (figure 16) indique que dans le groupe (Normal), le poids des animaux durant les 08 jours est de 25,00g, 25,75g, 27,00g, 27,25g, 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 (Contrôle non traité), le poids des animaux est de 24,25 g, 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, $p = 0.002$.

Aussi, dans le groupe (Standard) le poids durant les 08 jours est de de 23,25g, 28,25g, 27,50g, 28,00g, 28,50g, 27,25g, 27,25g et 27,25g respectivement. Ces résultats 30, qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

De plus, dans le groupe (Expérimental miel), le poids durant les 08 jours est de de 26,25g, 26,25g, 25,50g, 27,75, 27,25g, 27,25g, 27,25g et 26,75g respectivement. Donc, il y'a une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Par contre, dans le groupe (Expérimental pollen) le poids durant les 08 jours est de de 29,25 g 29,00 g, 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, $p < 0,05$.

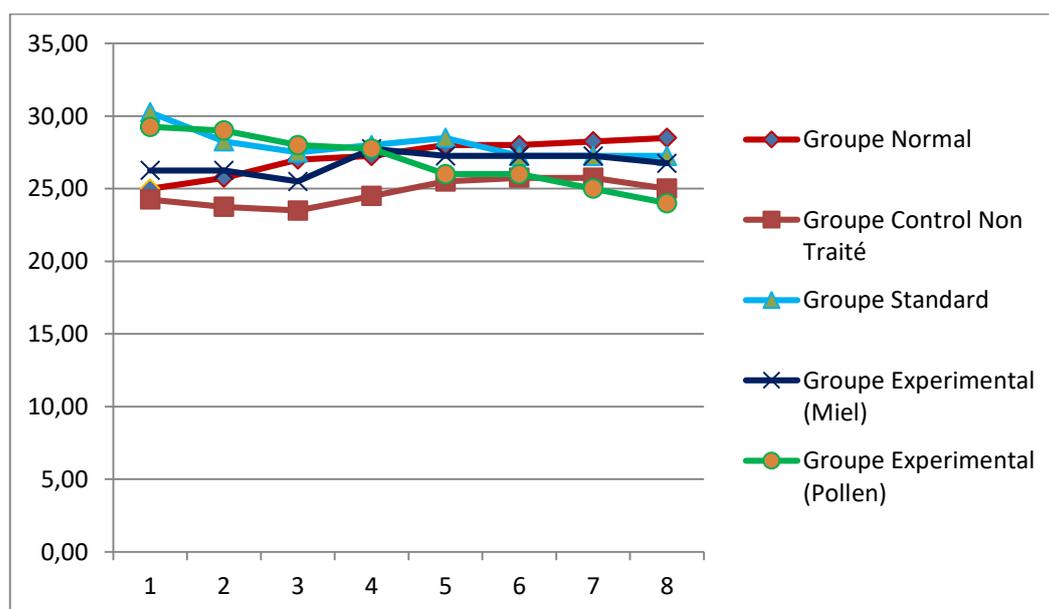


Figure 17 : Effet du miel et du pollen sur le poids des souris.

2.1.2 Consommation de l'aliment

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

Par contre, le traitement par le pollen induit une diminution significative de consommation d'aliment, $p<0,05$ chez le groupe (Expérimental pollen) par rapport au groupe (Normal) (Figure 17)

Dans le groupe (Contrôle Non traité) le poids durant les 08 jours est de de 23,25g, 28,25g, 27,50g, 28,00g, 28,50g, 27,25g, 27,25g et 27,25g respectivement. Ces résultats 30, qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p<0,05$.

Enfin, dans le groupe (Standard) le poids durant les 08 jours est de de 23,2 g, 28,25g, 27,50g, 28,00 g, 28,50g, 27,25g, 27,25g et 27,25g respectivement. Ces résultats 30, qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p<0,05$.

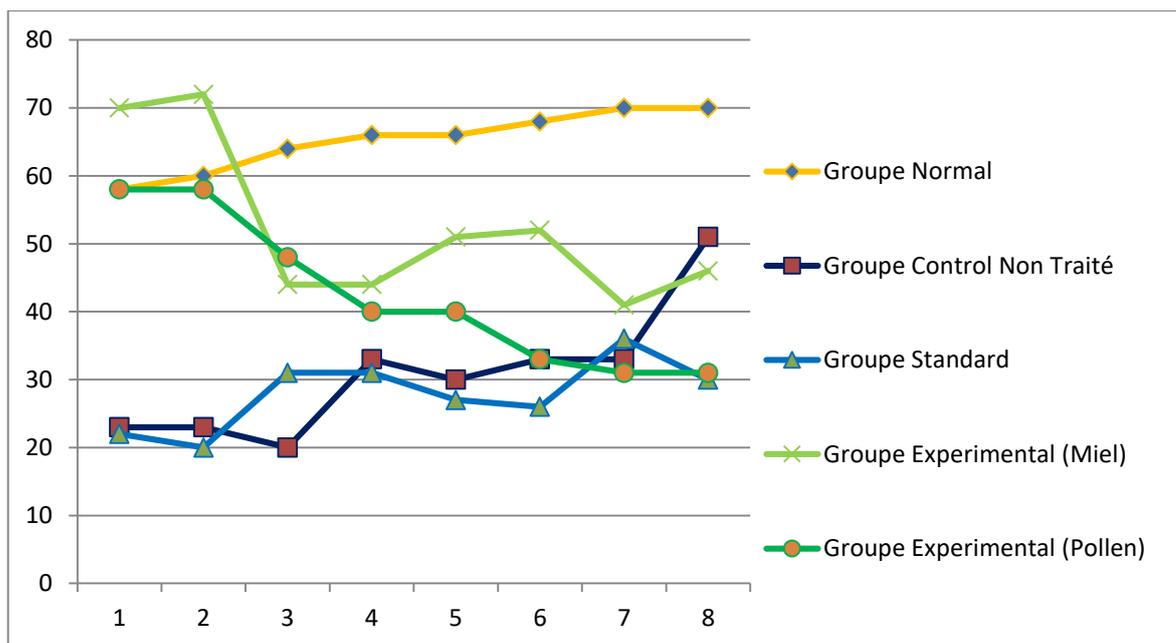


Figure 18 : Effet du miel et du pollen sur la consommation d'aliment.

Dans notre expérimentation, le poids vif des souris du groupe (Expérimental miel) est significativement plus élevé par rapport au groupe (Normal). Par contre, le traitement par (le pollen) a diminué 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 que le traitement par le miel et le pollen 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 *induit* une augmentation du poids vif chez les souris. Il peut expliquer l'augmentation du poids corporel chez les souris traitées par le miel, ce qui confirme nos résultats qui sont en accord avec les travaux précédents (**Armitage et al., 2005**).

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

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

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

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

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.

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

Résultats et Discussion

(Expérimental pollen), qui révèlent une diminution significative. Ces résultats montrent une relation probable entre le traitement par le miel et le pollen et l'appétit des souris.

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

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

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

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

II.2. Photographie de la patte droite (œdémateuse) des souris

Les signes de l'arthrite et de l'inflammation sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de formaldéhyde après quelques heures de l'injection, ces signes ont atteint leur niveau maximal en 4^{ème} jour.

Les symptômes comportent une rougeur, un gonflement et une déformation de la patte et ces signes étaient plus importants chez le groupe contrôle non traité comme le montre la figure 14. Cependant, aucun signe de ce type n'est observé chez le groupe normal (physiologique) qui n'a pas subi une injection de formol 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 (figure 19) montre clairement que les souris traités par les produits de la ruche par application locale (**GE1 et GE2**) ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au groupe contrôle. L'observation visuelle a montré qu'à J8, une réduction importante du volume de la patte s'amorce chez le groupe standard (GS) et les groupes expérimentales (GE1 et GE2).

Résultats et discussion

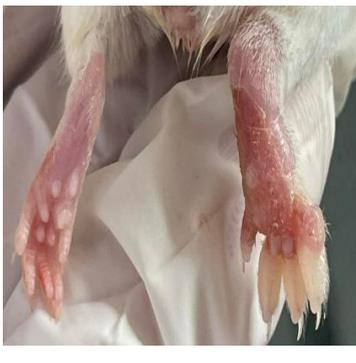
LES JOURS	GROUPE CONTROLE	GROUPE EXPERIMENTAL POLLEN	GROUPE EXPERIMENTAL MIEL
LE PREMIER JOUR			
LE QUATRIEME JOUR			
LE SEPTIEME JOUR			

Figure 19: Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde au 1^{er}, 4^{ème} et 7^{ème} jour.

II.3. Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse

La figure (15) 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 réduction de l'œdème des pattes représenté par la différence entre les diamètres des pattes -enflammée et non enflammée- (ΔE) dans les 2 lots traités localement par les produits de la ruche et le lot standard mais de façon inégale, cette diminution est plus importante à J6 ; J8 dans le groupe traité à base du miel et du pollen par rapport au groupe standard.

Les données de la figure 20 montrent qu'il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le traitement par voie cutané -à base de miel et pollen- et elle est comparable avec celle exercée par le Diclofénac administré localement.

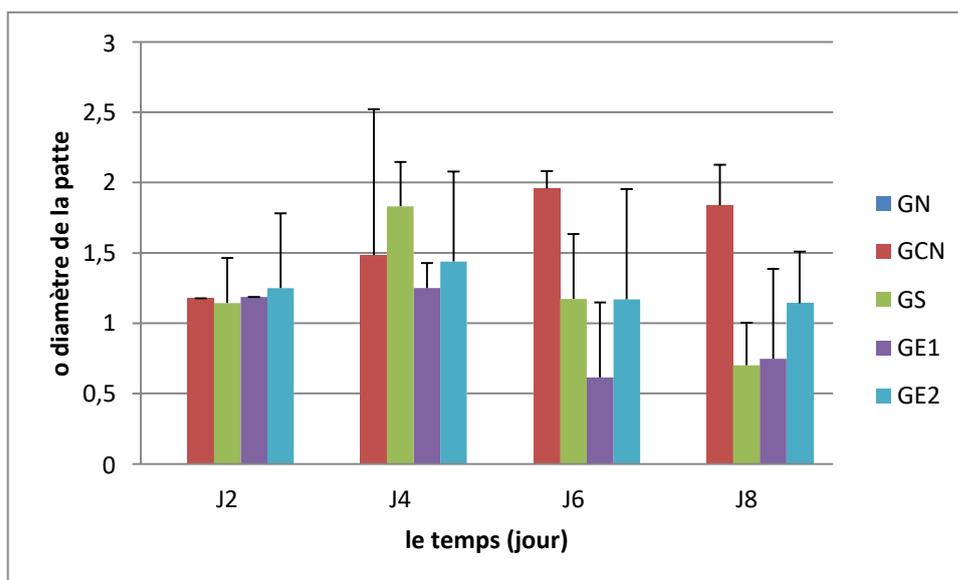


Figure 20 : L'effet de l'administration locale du miel et du pollen sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8.

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 contrôle 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 contrôle non traité ; **GS** : groupe de référence traité par Diclofénac sodique (1dose/souris/traitement local) ; **GE1** : groupe expérimental traité par le miel GE2 : groupe expérimental traité par le pollen.

II.4. Pourcentages d'inhibition de l'œdème

Pour le groupe standard, l'administration du Diclofénac par application locale présente une inhibition de l'œdème de la patte de souris à J6 et à J8. En effet, cette activité atteint 40.10 % à J6 et 61.90% au 8^{ème} jour de l'expérimentation.

Par contre, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que le miel appliqué par voie locale exerce une inhibition de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 68.58% et 59.45% à J6 et J8 respectivement.

aussi, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que le pollen appliqué localement exerce une inhibition de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 40.23% et 37.96% à J6 et J8 respectivement.

L'inhibition maximale (%) de l'augmentation du diamètre des pattes des animaux à la fin de l'expérience a été enregistrée dans le groupe traité par le miel par une seule application locale (groupes GE).

Tableau 08 : L'effet du miel et du pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J6 et J8.

Groupe	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentages d'inhibition (%inh) de l'œdème (%)	
			J6	J8
GN (Normal)	/	/	--	--
GCN (Contrôle non traité)	/	/	00	00
GS (Standard)	Diclofénac sodique	2.5 mg/souris Voie locale	40.10	61.90
GE1 (Expérimental)	Miel	2.5 mg/souris Voie locale	68.58	59.45
GE2 (Expérimental)	Pollen	2.5 mg/souris Voie locale	40.23	37.96

II.5. Poids des pattes

Les changements du poids des pattes à la fin de l'expérience (figure 21) ont également été utilisés comme paramètre pour évaluer l'évolution de l'inflammation et l'activité anti-inflammatoire des traitements utilisés.

En effet, les groupes traités par le miel et le pollen ou par le traitement de référence (Diclofinac) en application cutanée ont révélé une diminution significative du poids des pattes par rapport au groupe contrôle.

Le groupe traité par une application locale des produits de la ruche a présenté une diminution significative du poids de la patte œdémateuse mesuré à la fin de l'expérience après le sacrifice des animaux.

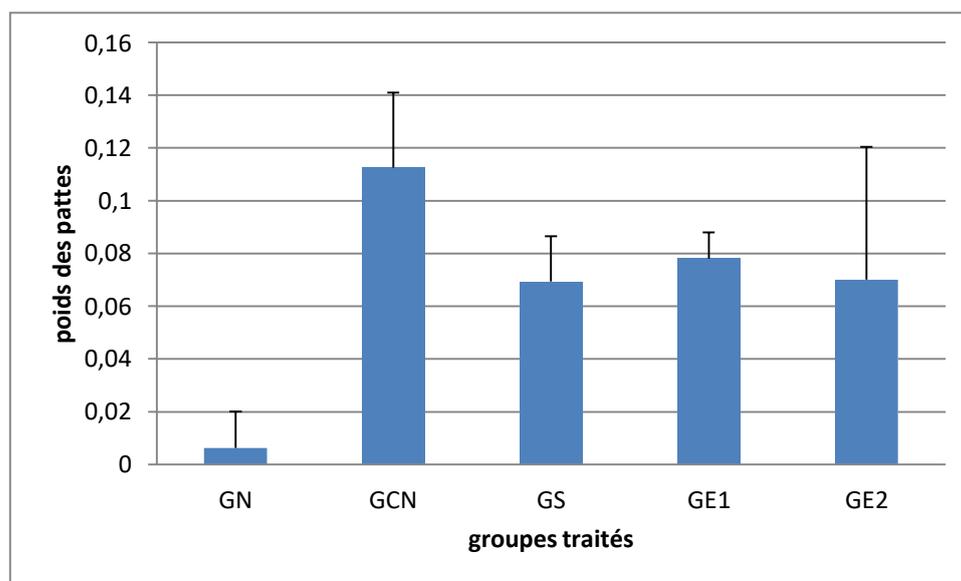


Figure 21 : L'effet du miel et du pollen sur le poids des pattes droites inflammées à la fin de l'expérience (J8).

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

GN : groupe normal ; **GCN** : groupe contrôle non traité ; **GS** : groupe de référence traité par Diclofénac sodique (1dose/souris/traitement local) ; **GE1** : groupe expérimental traité par le miel ; **GE2** : groupe expérimental traité par le pollen.

III. Discussion

L'inflammation est une réponse de défense locale pour maintenir l'homéostasie dans les organismes vivants en éliminant les corps étrangers tels que les agents pathogènes microbiens et les cellules anormales (**Rousselet et al., 2007**). Par contre, le dysfonctionnement de la réponse inflammatoire favorise le développement et la progression de plusieurs maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires chroniques, telles que l'asthme, l'arthrite, cancer du pancréas,....

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces leur utilisation prolongée est associée à des effets secondaires graves (**Gaziano et Gibson, 2006**). Dans le but de minimiser ces effets secondaires, les laboratoires développent de plus en plus de procédés mettant en œuvre des produits et des principes actifs d'origine végétale ou animale.

L'inflammation de la patte droite induite par le formol chez la souris qui est le modèle expérimental utilisé dans notre étude, pour évaluer l'effet anti-œdémateux et anti-inflammatoire des produits de la ruche (le miel : produit par l'abeille *Apis mellifera* et le pollen : collecté par la même abeille).

Au cours du suivi des différents lots utilisés dans cette expérience (sauf le lot normal) pendant une période de 8 jours, et après l'injection du formaldéhyde au niveau de la patte postérieure droite des souris, on a noté une augmentation de l'épaisseur de la patte de tous les lots. Cependant, l'augmentation du volume de la patte chez le groupe témoin (contrôle) a été plus importante que les groupes traités. Ce qui prouve bien que le formol a induit une réaction inflammatoire générant un œdème.

Les résultats ont montré aussi que le poids de l'œdème du groupe contrôle non traité (qui ont reçu uniquement le formol) a été réduit chez le groupe traité par le Diclofénac (application locale) et il a été également réduit par les deux produits testés (application locale).

Le test au formol est un test utilisé dans les études de l'activité antalgique qui se compose de 2 phases. La première phase (0 - 5 minutes) est caractérisée par des douleurs

neurogènes causées par la stimulation directe des nocicepteurs, la substance p et la bradykinine participe à cette phase. La deuxième phase (20 - 30 minutes) est spécifiée par une douleur inflammatoire, une action dans laquelle certains médiateurs inflammatoires sont supposés être impliqués comme l'histamine, les prostaglandines, la sérotonine et la bradykinine. En réalité, les médicaments à action centrale préviennent les deux étapes de manière égale, tandis que les médicaments agissant à la périphérie inhibent seulement la deuxième phase. Dans notre étude, le miel était capable d'inhiber la douleur dans les deux phases d'une manière efficace au même niveau que le Diclofénac utilisée comme médicament de référence. Les résultats obtenus indiquent que le miel de la propolis possède une activité antalgique et anti inflammatoire (**Conti et al. 2016**)

Les médiateurs libérés au cours de la réaction inflammatoire augmentent la perméabilité vasculaire. En conséquence, l'exsudat s'échappe de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel, cet exsudat est la cause de l'œdème localisé et la sensation de la douleur (**MANSOUR, 2015**).

Pour l'évaluation du test anti-inflammatoire nous avons utilisé le test d'inhibition de l'œdème de la patte droite postérieure de souris au formol. Par ce principe le miel produit par l'abeille *Apis mellifera* a montré une activité anti-inflammatoire puissante comparable avec celle des anti-inflammatoires de référence comme le Diclofénac sodique. Par contre, le pollen collecté toujours par l'espèce *Apis mellifera* a montré une activité anti-inflammatoire faible par rapport à celle du Diclofénac sodique (**Omowumi et al., 2017**).

Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'activité anti-inflammatoire de ces produits peut s'expliquer en partie par la présence de molécules bioactives responsables de cet effet, prenant l'exemple des composés phénoliques présents dans le miel qui sont en partie responsables de l'activité anti-inflammatoire. Le mécanisme implique la suppression des activités proinflammatoires de la COX-2 et/ou de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) par l'intermédiaire de ces composés phénoliques ou flavonoïdes (**CHO ET AL., 2004**)

D'autre part, nos résultats montrent que l'utilisation des produits de la ruche (miel et pollen) a réduit de façon significative l'œdème induit par le formaldéhyde à partir du sixième jour de l'essai.

Le pollen à son tour, possède un effet anti-inflammatoire important, il bloque la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine et leucotriènes, ce sont les acides phénolique et les acides gras (AGE) ainsi que les flavonoïdes qui sont les composés chimiques donnant au pollen, une activité anti-inflammatoire notable car ils sont connus pour être des cibles de prostaglandines, et sont impliqués directement dans la phase finale de l'inflammation aiguë et la perception de la douleur (Choi, 2007 ; Pascoal et al., 2014). D'autres études ont montré que la rutine (composant majoritaire du pollen) réduit le stress oxydatif et l'inflammation à la fois.

Ces résultats confirment ceux de (Irlande, 2010), qui ont montré que le miel stimulait la production des cytokines inflammatoires (TNF α , IL6 et IL1 β) par les macrophages, via le Toll like récepteur 4. Un autre mécanisme d'action peut s'expliquer par le faible PH du miel (3,4 - 5,5) et il semblerait que l'acidification de la lésion causée par l'agent chimique accélérerait la guérison en améliorant son oxygénation et en inhibant l'activité d'une protéase dont le PH optimum se trouve autour de 7. De plus, le miel est fortement et de façon sélective cytotoxique contre les cellules tumorales et ce en inhibant la cancérogenèse et en modulant ou interférant avec le processus moléculaires ou événements de stades initiation, promotion et progression. Donc il peut être considéré comme un agent anti inflammatoire et anti cancéreux potentiel prometteur justifiant des recherches plus poussées tant dans le domaine expérimental que clinique (Omotayo, 2014).

La douleur, un autre symptôme de l'inflammation peut aussi être atténuée par le miel (MOLAN, 2001 ; VIUDA-MARTOS ET AL., 2008). Une étude histologique sur des biopsies de blessures d'animaux sans infection impliquée montre qu'il y a moins de leucocytes associés à l'inflammation du tissu lors de l'application du miel. L'action anti-inflammatoire du miel joue un rôle thérapeutique important (BERGMAN ET AL., 1983 ; BURDON, 1995)

Chapitre III :

Conclusions

Conclusions

Cette étude réalisée sur l'effet anti-inflammatoire du pollen et du miel sur l'œdème aigu de la patte de souris a pu montrer que ces produits de la ruche demeurent des constituants à activité anti-inflammatoire.

L'activité anti-inflammatoire exercée a été remarquable dans les groupes traités par les deux produits, mais de façon inégale : l'effet du miel en tant qu'anti-inflammatoire est nettement meilleure à celui du pollen.

De plus, cette étude ouvre de nouvelles pistes d'investigation ;

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

Bibliographiques

Référence

- **Abe K., Kitago M., Kitagawa Y. (2021).** Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*; 26:1784-1792.
- **Abramson MA., Jazag A., Van Der Zee JA., and Whang EE. (2007).** The Molecular Biology of Pancreatic Cancer. 1(4 Suppl 2): 7–12.
- **Almaraz NA., Campos MD.G., Ávila-Reyes J.A. (2004).** “Variability of antioxidant activity among honeybee-collected pollen of different botanical origin,” *Interciencia*, 29(10):574-578.
- **Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. (2015).** Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*, 75(8):77-859.
- **Armitage JA., Taylor PD., Poston L. (2005).** Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of physiology* ; pathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology*. 66: 283-297.
- **Asafova N., Orlov B., Kozin R., Physiologically Active Bee Products, Y. A. (2001).** Nikolaev, Nizhny Novgorod, Russia, edited by Y. A. Nikolaev.
- **Balakrishnan A., Campbell F., Roberts K., Jervis N., Pereira S., et al. (2018).** Types of pancreatic cancer. *Pancreatic cancer* : 14.
- **Balas F. (2015).** Les propriétés thérapeutiques du miel et leurs domaines d’application en médecine générale : revue de littérature ; *thèse pour obtenir le diplôme d’état de docteur en médecine.*
- **Bardeesy N., Ronald A. (2002).** “Pancreatic Cancer Biology and Genetics.” *Nature Reviews Cancer* ; 2(12) : 897-909.
- **Bartsch DK., Gress TM., Langer P. (2012).** Familial pancreatic cancer--current knowledge. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology.*, 9(8):445-453.
- **Beaugerie L., Sokol H. (2014).** Les fondamentaux de la pathologie digestive. *Collège des universitaires en hépato-gastro-entérologie*.1 :262.
- **Bertoncel J., Dobersek U., Jammik M., Golob T. (2007).** Evaluation of the phenolic content, antioxidant activity and colour of slovenianHoney. *Food Chemistry*; 105: 822-828.

- **Blanc M. (2010).** Propriétés et usage médical des produits de la ruche. *Thèse de doctorat*, Univ. Limoges : 142.
- **Bogdanov S. (2011).** The honey book. Chapter 5, Honey composition. *Bee Product Science* ; 1-10.
- **Bonté F., Desmoulière A. (2013).** Le miel : Origine et composition. *Actualités Pharmaceutiques*; 531 :18–21.
- **Bosman FT, Carneiro F, Hurbam RH, Theise ND. (2010).** Classification OMS des tumeurs du système digestif. *Classification OMS des tumeurs* ; 3.
- **Boukraâ L. (2010).** Honey in Traditional and Modern Medicine, CRC Press, ISBN: 26-4016
- **Boulakal O. (2017).** Le cancer du pancréas, traitements actuels et perspectives. *Thèse en pharmacie* ; 22-24.
- **Buffet C. (2009).** Cancer du pancréas exocrine : clinique, bilan diagnostique et préthérapeutique. *EMC Elsevier Masson SAS, Paris, Hépatologie* ; 7(12) :106.
- **Bull A. (2012).** Le cancer du pancréas ; 196(9) : 1824.
- **Campbell JE., Newgard CB. (2021).** Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol* ; 22: 142-158.
- **Campos M., Firgerio C., Lopes J., Bogdanov S. (2010).** “What is the future of BeePollen?”. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* ; 2:131–144.
- **Campos MGR., Bogdanov S., Almeida-Muradian LB et al. (2008).** “Pollen composition and standardisation of analytical methods. *Journal of Apicultural Research*; 47(2): 154–161.
- **Capasso M., Franceschi M., Rodriguez I., Castro K., Crafa P., et al. (2018).** Épidémiology and risk Factors of pancreatic cancer. *Acta Biomed* ; 89(9) : 141-146.
- **Carmeliet P. (2005).** Angiogenesis in life, disease and medicine. (438): 932–936
- **Cho H., Yun CW., Park Y., Lee S., Kim BK. (2004).** Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, cox-2 and inos, by chrysin derivatives.” *Pharmacological Research* ; 49(1): 37–43.
- **Choi EM. (2007).** “Antinociceptive and antiinflammatory activities of pine (*Pinus densiflora*) pollen extract. *Phytotherapy Research*; 21(5): 471–475.
- **Clemence H. (2005).** Le miel : de la source à la thérapeutique. *Thèse pour obtenir : le diplôme d'état de docteur en pharmacie*, université Henri Poincaré - Nancy, France.

- **Conti B J., Santiago KB., et al. (2016).** Propolis modulates mi RNA s involved in TLR-4 pathway, NF-KB activation, and cytokine production and in the bactericidal activity of human dendritic cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* ; 68(12): 1604-1612.
- **Cowgill SM et Muscarella P. (2003).** The genetics of pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery*; 186 (3): 279-286.
- **Cui Y., Andersen DK. (2011).** Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology* ; 11: 279–294.
- **Cuvillier AM. (2015).**miel, propolis, gelée royale I : les abeilles alliées de notre système immunitaire. *Thèse pour obtenir d'état de docteur en pharmacie*.
- **Da Silva GR., Da Natividade TB., Camara CA., Da Silva EMS., De Assis FRDS., Silva TMS. (2012).** “Identification of sugar, amino acids and minerals from the Pollen of jandaíra stingless bees (*Melipona subnitida*).” *Food and Nutrition Sciences*, 5(11):1015–1021.
- **Descottes B. (2009).** Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 ans. *Phytothérapie* . 7(2) : 112-116.
- **Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch DK., Capdevila J., et al. (2016).** ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrinology: 103.
- **Gaziano J., Gibson C. (2006).** Potential for drug-drug interactions in patients taking analgesics for mild-to-moderate pain and low-dose aspirin for cardioprotection. *AmJ Cardiol.* 97(9A) :23–9.
- **Gloor B. (2007).** Les maladies du pancréas, Groupe suisse d'entraide pour les maladies du pancréas GSP, *Berne* ; 413.
- **Griswold DE., Adams JL. (1996).** Cyclooxygenase constitutive (cox-1) et cyclooxygenase inducible (cox-2) : justification de l'inhibition sélective et progres accomplis a ce jour. *Med Res Rev* ; 16 (2) : 181-206.
- **Guerzou M.N ., NADJI N. (2009).** Etude comparative entre les miels locaux et les miels importés. *Mémoire d'ingénieur d'état en agropastoralisme, Algérie* ; 25-26.
- **Guler A., bakan C., Nisbet C., yavuz O. (2007).** Determination of importante biochemicalproperties of honey to discriminate pure and adulteratedhoneywith sucrose (saccharum officinarum1) syrup. *Foodchem* ; 105 (111) : 1129-1125.
- **Gupta RK., Rybroeck W., Johan WR. (2014).** Beeking for poverty allevaition and livelihood security. *Ed. Springer* ; 1-114.

- Guyétant. Pathologie générale. *Elsevier*; 62: 31-66.
- **Hruban R. (2008)**. Emerging molecular biology of pancreatic cancer. *Pub Med; Gastrointest Cancer Res.* 2(4): 10-15.
- **Hugueta F et al, (2011)**. Mécanismes de carcinogénèse des cancers du pancréas : quelles pistes pour la radiosensibilisation ? New perspectives for radiosensitization in pancreatic carcinoma: A review of mechanisms involved in pancreatic tumorigenesis; *Elsevier; Cancer/Radiothérapie*; 15: 365-375.
- **Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Berrington de Gonzalez A., Barzi F., Woodward M. (2005)**. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British Journal of Cancer* ; 92: 2076–2083.
- **Izuta H., Shimazawa M., Tsuruma K., Araki Y., Mishima S., Har H. (2009)**. Bee products prevent VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells: 1-10
- **Jensen RT., Cadiot G., Brandi ML., Herder WW., Kaltsas G., et al. (2012)**. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuro-endocrinology* ; 95 : 98-119.
- **Jones S., Zhang X., Parsons D.W., et al. (2008)**. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *PubMed*; 321(5897): 1801-1806.
- **Kamarajah S. K., Burns W. R., Frankel T. L., Cho C. S., Nathan H. (2017)**. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Ann Surg Oncol*; 24(7):2023-2030.
- **Kędzia B., Holderna KE. (2005)**. “Biological properties and therapeutic action of bee pollen.” *Postępy Fitoterapii* ; 3(4):103–108
- **Kędzia B., Holderna-Kędzia E. (2012)**. “New studies on biological properties of pollen.” *Postępy Fitoterapii* ; 1:48-54.
- **Khan RM., Chua ZJY., Tan JC., Yang Y., Liao Z. et al. (2019)**. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)* ; 55:546.
- **Kolli M., Menous L., Kebaili T. (2022)**. Miel : composition, production et qualité sanitaire. Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri. *Tizi-ouzou, Algérie*.
- **Lacour B., Belon JP. (2015)**. Physiologie du système digestif. In: Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issy-les-Moulineaux: *Elsevier Masson*; 225-258.

- **Lafitte M. (2012).** MOREAU-GAUDRY François (dir.) Adénocarcinome canalaire pancréatique : mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. *Thèse de doctorat en Sciences de la vie et de la santé, France* ; 2 : 220.
- **Lambert R. (2009).** Epidémiologie du cancer du pancréas dans le monde. *Cancérologie* ; 3 : 199-204.
- **Lanz S. (2013).** Susanne. Le cancer du pancréas. *Berne, Ligue suisse contre le cancer* ; 51.
- **Lequet L. (2010).** Du nectar a un miel de qualité : contrôle analytique du miel et conseils pratiques a l'intention de l'apiculteur amateur. *Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire à l'université Claude-Bernard – Lyon* ; 1.
- **Llach J., Carballal S., Moreira L. (2020).** Familial Pancreatic Cancer : Current Perspectives. *Cancer Manag Res* ; 12: 743-758.
- **Lohr M., Kloppel G., Maisonneuve P., et al. (2005).** Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Neoplasia*; 7(1):17-23.
- **Louzada ML., Majeed H., Wells PS. (2009).** Efficacy of low-molecular-weight-heparin versus vitamin K antagonists for long-term treatment of cancer-associated venous thromboembolism in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Thrombosis research*; 123(6): 837-844.
- **Maameri Z. (2014).** Pistacialentiscus L. Evaluation pharmaco toxicologique. *Thèse de doctorat en Pharmacologie Toxicologie, Algérie* ; 12-20.
- **MAIGA AS. (2019).** FOMS Pseudo-kyste du pancreas post traumatique en chirurgie pediatrique du CHU gabriel Toure, Mali. *Thèse de médecine, Mali* : 39.
- **Maitra A. Hruban RH. (2009).** Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol* ; 1(3):88-157
- **Mansour S. (2015).** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : Artemisia absinthium L Artemisia herba alba Asso et Hypericum scarboides - Etude *in vivo*-. *Thèse de Doctorat En Sciences et Technologie, Algérie* ; 25.
- **Meda A., Lamien CE., Marco R. (2005).** Determination of the total phenolic, flavonoïde and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radical scavenging activity. *Food Chemistry*. 91 (3) : 571-577.
- **Medzhitov R. (2008).** Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*; 454(7203):428-35.
- **Mimoun M. (2021).** Cigare au miel. *Hommes Migrations*; 1333(2) :218-219.

- **Molan P.C. (2001).** Potential of honey in the treatment of wounds and burn. *Am j Clin dermatol.* 2(1):13-19.
- **Molan PC. (2002).** « Hydroxymethylfural (HMF) and related compounds. In: Stadler R.H., Lineback D.R. (Eds), ProCESS- Induced food Toxicant: occurrence, formation mitigation, and health risks. *Wiley-Blackwell : Hoboken* ; 135.
- **Morais M., Moreira L., Feás X., Estevinho L.M. (2011).** Honeybee-collected pollen from five Portuguese Natural Parks: Palynological origin, phenolic content, antioxidant properties and antimicrobial activity. *Food and Chemical Toxicology*, 5(49) : 1096-1101.
- **Morimoto A., Nakamori T., Watanabe T. (1988).** Pattern differences in experimental fevers induced by endotoxin, endogenous pyrogen, and prostaglandins. *Am J Physiology*; 254: 633–640.
- **Morisset J. (2008).** “Negative Control of Human Pancreatic Secretion: Physiological Mechanisms and Factors. *Pancreas* ; 37(1) : 1-12.
- **Morris H. T. et Machesky, L. M. (2015).** Actin cytoskeletal control during epithelial to mesenchymal transition: focus on the pancreas and intestinal tract. *British journal of cancer*, 112(4), 613-620.
- **Nogueira C., Iglesias A., Feás X. (2012).** “Commercial bee pollen with different geographical origins: a comprehensive approach. *International Journal of Molecular Sciences*; 13(9):11173–11187.
- **Omotayo O. E., Siti A. S., Mohd S. (2014).** Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules*;19 (2):2497-2522.
- **Omowumi OA., God’Swill NA., Odutola O. (2017).** Aqueous fraction Of *Alstonia boonei*, de Wild leaves suppressed inflammatory responses in carrageenan and formaldehyde induced arthritic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* ; 86: 95- 101.
- **Oukkal M., Bouzid K. (2012).** Mise au point sur le traitement médical du cancer du pancréas : 17-19.
- **Pannala R., Basu A., Petersen GM. (2009).** New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncology*; 10: 88-95.
- **Papin J., Lang J. (2009).** Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules β pancréatiques lors de la glucotoxicité. *Thèse de Doctorat, France* ; 1 : 192 .
- **Pascoal A., Rodrigues S., Teixeira A., Feás X., Estevinho LM. (2014).** “Biological activities of commercial bee pollens: antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory.” *Food and Chemical Toxicology*; 63: 233–239.

- **Patricia V., Vargas O., López T., Valle F.M. (2015).** Meliponini biodiversity and medicinal uses of pot-honey from El Oro province in Ecuador. *Emirates J. FoodAgric*; 27:502–506.
- **Pocock G., Richards C. (2004).** Fonction exocrine du pancréas. *Physiologie humaine : les fondements de la médecine. Paris, Masson* : 422-426.
- **Prashanth R., Tagore S., Vinay G. (2019).** Epidemiology of pancreatic cancer: Global Trends, Etiology and risk factor. *World J oncol and Elmer presse Inc*; 10(1): 10-27.
- **Prost J, P.Yeves le conte. (2005).** Apiculture : connaître l'abeille, conduire le rucher. Edition Lavoisier.
- **Rahib L., Smith BD., Aizenberg R., Rosenzweig AB., Fleshman J.M., et al. (2014).** Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* ; 74(11): 2913-2921.
- **Rahmani S., Belboukhari N., Cheriti A.K., et al. (2016).** Evaluation de l'activité antiinflammatoire d'extraits Aqueux de feuilles limoniastrum Feei (plumbaginacea). *Algerian Journal of arid environment "ajae"*. 6(1):80-86.
- **Raimondi S. (2009).** Epidemiology of pancreatic cancer: An overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 6:699- 708.
- **Rorsman P., Huising MO. (2018).** The somatostatin-secreting pancreatic δ cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*; 14: 404-414.
- **Rousselet J., Vignaud P., Chatelet C. (2007).** In : Jean. Francois, Email, Emmannelle, Serge
- **Šarić A., Balog T, Sobočanec S., Kušić B., Šverko V., Rusak G., Likić S., Bubalo D., Pinto B., Reali D., Marotti T. (2009).** Antioxidant effects of flavonoid from Croatian *Cystus incanus* L. rich bee pollen *Food and Chemical Toxicology* ; (47) 3: 547-554
- **Schweitzer. (2005).** Un miel étrange... L'abeille de France, Décembre 2005. Université de Tlemcen ; 920 : 26.
- **Siehler J., Blöchinger AK., Meier M. (2021).** Engineering islets from stem cells for advanced therapies of diabetes. *Nat Rev Drug Discov* ; 20: 920-940.
- **Song HL., Zhang X., Wen-Zhao W., et al. (2018)** Neuroprotective mechanisms of rutin for spinal cord injury through anti-oxidation and antiinflammation and inhibition of p38 mitogen activated protein kinase pathway. 13(1) : 128–134.

- **Sun FB., Lin Y., Li SJ., Gao J., Han B., Zhang CS. (2018).** MiR-210 knockdown promotes the development of pancreatic cancer via upregulating E2F3 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* ; 22:8640-8648.
- **Szczesna T. (2006).** “Long chain fatty acids composition of honeybee-collected pollen.” *Journal of Apicultural Science*; 50(2): 65–79.
- **Thibault M. (2017).** Le pollen apicole : ses propriétés et ses utilisations thérapeutiques. *Sciences pharmaceutiques*; 12.
- **Tonks A., Cooper RA., Price AJ. et al. (2001).** Stimulation of TNF- α release in monocytes by honey. *Cytokine*. 14(4):240-242
- **Varpe SS., Juvekar AR., Bidikar MP., Juvekar PR. (2012).** Evaluation of antiinflammatory activity of *Typha angustifolia* pollen grains extracts in experimental animals. *Indian journal of pharmacology*; 44(6):788.
- **Vincent D. (2012).** Rôle du Transforming Growth Factor- β (TGF β) au cours de la Tumorigenèse Pancréatique. *Thèse de Doctorat en médecine, France* ; 5(15) :223.
- **Viuda-martos M., Ruiz-navajas Y., Fernandez-lopez J. (2008).** Fonctionnal properties of honey, propolis, and royal jelly, 73(9):117-24.
- **Ward M. H., Amanda J., Cross C. (2012).** « Heme iron from meat and risk of adenocarcinoma of the esophagus and stomach ». *European Journal of Cancer Prevention* 21 (2): 134-38.
- **Yadav D., Lowenfels AB., (2013).** The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*; 144(6):1252-1261.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. *Thèse de doctorat d'Etat en Physiologie animale, Algérie* ;33-34.
- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., Hamdi R. Heikal O. (2008).** Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in Algeria people. *Bulletin of the National Research Centre, Cairo, Egypte*, 33(5): 481-493.
- **Zoubairi A. (2008).** Les cystadenomes du pancreas. Thèse de doctorat en médecine. Maroc ; 106.

Resumes

Résumé

Le cancer du pancréas constitue l'une des formes les plus graves des cancers digestifs, elle est classée parmi les quatrième causes de mortalité dans le monde et elle devrait augmenter, environnant 15% des tumeurs pancréatiques sont résecables au diagnostic.

L'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base de miel et de pollen a été étudiée sur un modèle murin de l'inflammation *in vivo* d'arthrite expérimentale pendant 8 jours en consistant à administrer l'extrait brut de miel et de pollen et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofénac) par application locale après l'injection d'une solution de formaldéhyde sur la patte postérieure droite de la souris.

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par la taille de l'œdème en mesurant le diamètre de la patte droite de chaque groupe, le poids de l'animal, le pourcentage d'inhibition de l'œdème.

Nos résultats montrent que le miel et le pollen qui sont appliqués localement inhibent l'œdème de la patte induite par formaldéhyde, donc il existe une activité anti-œdémateuse.

Bien que nos conclusions soulignent un rôle important du miel et du pollen dans l'activité anti-inflammatoire. Il est difficile d'extrapoler nos résultats à la pratique clinique, notre étude était principalement une étude expérimentale qui a permis la mise en évidence de l'effet thérapeutique de la préparation à base de miel et de pollen sur l'inflammation chronique en comparaison avec le témoin et la référence.

Mots-clés: Inflammation, anti-inflammatoire, œdème, le miel et le pollen

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most serious forms of digestive cancers, it is ranked among the fourth leading causes of mortality in the world and it is expected to increase, intoxicating 15% of pancreatic tumors are resectable at diagnosis.

The anti-inflammatory activity of an ointment prepared on the basis of honey and pollen was studied on a mouse model of the in vivo inflammation of experimental arthritis for 8 days, consisting in administering the raw extract of honey and pollen and the reference anti-inflammatory treatment (Diclofenac) by local application after injection of a formaldehyde solution on the right hind leg of the mouse.

The anti-inflammatory activity was evaluated by the size of the edema by measuring the diameter of the right paw of each group, the weight of the animal, the percentage of inhibition of the edema.

Our results show that honey and pollen that are applied topically inhibit the edema of the paw induced by formaldehyde, so there is an ant edematous activity

Although our conclusions emphasize an important role of honey and pollen in anti-inflammatory activity. It is difficult to extrapolate our results to clinical practice, our study was mainly an experimental study which allowed the demonstration of the therapeutic effect of the preparation based on honey and pollen on chronic inflammation in comparison with the control and the reference.

Keywords: Inflammation, anti-inflammatory, edema, honey and pollen

المخلص

يعد سرطان البنكرياس من أخطر أشكال سرطانات الجهاز الهضمي، فهو يحتل المرتبة الرابعة بين الأسباب الرئيسية للوفيات في العالم ومن المتوقع أن يزداد ، حيث يمكن استئصال 15 ٪ من أورام البنكرياس عند التشخيص.

تمت دراسة النشاط المضاد للالتهابات لمرهم محضر على أساس العسل وحبوب اللقاح على نموذج فئران للالتهاب في الجسم الحي لالتهاب المفاصل التجريبي لمدة 8 أيام ، ويتكون من إعطاء المستخلص الخام من العسل وحبوب اللقاح والعلاج المرجعي المضاد للالتهابات (ديكلوفيناك) عن طريق التطبيق المحلي بعد حقن محلول الفورمالديهايد على القدم الخلفية اليمنى للفأر.

تم تقييم النشاط المضاد للالتهابات من خلال حجم الورمة عن طريق قياس قطر القدم الأيمن لكل مجموعة ، ووزن الحيوان ، ونسبة تثبيط الإنتفاخ.

تظهر نتائجنا أن العسل وحبوب اللقاح التي يتم تطبيقها موضعيا تمنع إنتفاخ القدم الناجم عن الفورمالديهايد ، لذلك هناك نشاط مضاد للإنتفاخ.

على الرغم من أن استنتاجاتنا تؤكد على دور مهم للعسل وحبوب اللقاح في النشاط المضاد للالتهابات. من الصعب استقراء نتائجنا للممارسة السريرية ، كانت دراستنا في الأساس دراسة تجريبية سمحت بإظهار التأثير العلاجي للتحضير على أساس العسل وحبوب اللقاح على الالتهاب المزمن مقارنة بالتحكم والمرجع.

الكلمات الرئيسية: التهاب ، مضاد للالتهابات ، الإنتفاخ ، عسل وحبوب اللقاح.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Kessaoui hasna
Ouargli khadidja
Kassah Laouar Sadjeda

Cancer du pancréas : Etude comparative de l'effet du pollen et du miel sur l'œdème aigu de la patte de souris

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

Résumé

Le cancer du pancréas constitue l'une des formes les plus graves des cancers digestifs, elle est classée parmi les quatrièmes causes de mortalité dans le monde et elle devrait augmenter, environ 15% des tumeurs pancréatiques sont résecables au diagnostic. L'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base de miel et de pollen a été étudiée sur un modèle murin de l'inflammation in vivo d'arthrite expérimentale pendant 8 jours en consistant à administrer l'extrait brut de miel et de pollen et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofenac) par application locale après l'injection d'une solution de formaldéhyde sur la patte postérieure droite de la souris.

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par la taille de l'œdème en mesurant le diamètre de la patte droite de chaque groupe, le poids de l'animal, le pourcentage d'inhibition de l'œdème. Nos résultats montrent que le miel et le pollen qui sont appliqués localement inhibent l'œdème de la patte induite par formaldéhyde, donc il existe une activité antiœdémateuse.

Bien que nos conclusions soulignent un rôle important du miel et du pollen dans l'activité anti-inflammatoire. Il est difficile d'extrapoler nos résultats à la pratique clinique, notre étude était principalement une étude expérimentale qui a permis la mise en évidence de l'effet thérapeutique de la préparation à base de miel et de pollen sur l'inflammation chronique en comparaison avec le témoin et la référence.

Mots-clefs : Inflammation, anti-inflammatoire, œdème, le miel et le pollen

Laboratoire de recherche :
Animalerie d'université frères Mentouri Constantine.

Président du jury : MECHATI CHAHINEZ (Maître Assistante - UFM Constantine1).
Encadrante : ARIBI Boutheyna (Maître assistante classe B - UFM Constantine1).
Examineur : Messaoudi Saber (maître de conférences B - UFM Constantine1)