

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



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

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

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Cancer rénal : Etude comparative de l'effet du miel et de la cire sur l'œdème aigu de la pattes de souris

Présenté par : BOULSINA Ibrahim

Le 17 /06/2023

TALHI Moudjib Abderrahmane

REGGAD Haithem

Jury d'évaluation :

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

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

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

**Année universitaire
2022 – 2023**

REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté de commencer et de terminer cette thèse.

Tout d'abord, ce travail n'aurait pas été aussi riche et n'aurait pu se concrétiser sans l'aide et l'encadrement de **Mme MACHATI CH**, nous la remercions pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de cette thèse.

Nos remerciements vont à Mr **Messaoudi Saber** et **Mme Aribi B** pour leur aide pratique, leur soutien moral et leurs encouragements.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

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

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A la personne la plus chère dans le monde celle qui m'a entouré d'amour, m'a encouragé à aller de l'avant et fait tout pour ma réussite : mon adorable Grand'mère que dieu la garde pour moi.

A mon cher Père : jour par jour il fait déjà 2 ans que tu laisses un grand vide dans ma vie. J'apprécie tous ce que tu as faits pour moi, merci pour tout. Je t'aime papa tu restes dans mon cœur à jamais.

À ma chère mère, qui m'a toujours encouragé à être une meilleure personne et à réussir dans ma vie et mes études, que Dieu vous protège.

A mes chers frères Oussama et Ismail et mes chères sœurs Hadjar et Yasmine, je leurs souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

A mon oncle Bilal et sa femme Tata Amira que dieu le tout puissant vous garde et vous procure longue vie, santé et bonheur.

A mon défunt oncle Abdrazak et sa femme Tata halima que Dieu vous bénisse et vous protège.

A mes chers amis « Bichou, Skander, Rostom, Redha, Sirin, Salsabil et Sourar ».

A la belle Ranim, que Dieu te protège et t'accorde le succès dans ta vie

A mes camarades dans ce travail « Abdou et Haithem ».

Boulsina Ibrahim

Dédicace

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie Que je
dédie ce travail:

A mes chers parents (zouina) et (slimane) pour leurs sacrifices,
leurs encouragements, leurs soutiens, leurs précieux conseils et leurs
prières durant toute ma vie. Que dieu vous procure bonne santé et
longue vie.

A mes chères sœurs (amira) et (soulef) et (ahlem), qui m'ont toujours
Soutenue, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mon cher frère Adem, pour son encouragement qui m'a été d'un grand
soutien.

A mon neveu Racim et ma nièce Noursine.

A toute la famille Talhi.

A mes collègues Ibrahim et Haithem, ainsi qu'à leurs Familles

A mes amies(wassim),(yahya), (oussama)et (firas)

A tous ceux qui m'ont soutenu, de près ou de loin à la réalisation de ce
travail.

TALHI Moudjib Abdrrahmane

Dédicace

Tout d'abord, je remercie Allah de m'avoir donné le courage de dépasser toutes les difficultés, plus la puissance et la patience pour réaliser ce travail.

Je dédie ce projet :

A ma chère mère, l'une des plus grandes bénédictions de ma vie est de t'avoir comme maman. Je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices et les efforts que tu me donnes pour être ce que je suis maintenant.

A mon cher père, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordé. Tu seras toujours mon héros.

A mes chères sœurs (hadil) (Chaima) et à mes chers frères (houssam), (Mohamed) et (souhaib), que Dieu vous donne la santé, ainsi que le bonheur et la réussite.

A mes amies qui m'ont toujours encouragé "Zaki, Hammza, Ilyas, Oumeima, Assia".

A mes camarades de ce travail "Ibrahim et Abdou".

Reggad Haithem

SOMMAIRE

Liste des figures	
Liste de tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction Générale	01

PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Cancer du Rein

1. Généralité

1.1 anatomie des reins.....	02
1.1.1 Morphologie.....	02
1.1.2 Vascularisation.....	03
1.2. Physiologie des reins	04
1.2.1 Fonction exocrine	04
1.2.2 Fonction endocrine	04
1.2.3 Fonction métabolique	05

2. Cancer du Rein

2.1 Epidémiologie	06
2.1.1 Facteurs de risque	06
2.1.1.1 Facteurs de risque individuels	06
2.1.1.2 Facteurs liés à l'environnement	07
2.1.1.3 Facteurs de risque génétiques	07
2.2 Anatomopathologie	07
2.2.1 Carcinome rénal à cellules conventionnelles ou à cellules claires	07
2.2.2 Carcinome papillaire tubulaire (cpRRC)	08
2.2.3 Carcinome renal chromophile (chRCC)	08
2.2.4 Carcinome des tubes collecteurs (Bellini)	09
2.2.5 Carcinome sarcomatoïde	09
2.2.6 Carcinome a cellule renales inclassable	10

2.3 Circonstance de découverte et diagnostic	10
2.4 Aspect moléculaire du cancer du rein	10
2.4.1 Les marqueurs génétiques	10
2.4.1.1 Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)	10
2.4.1.2 Anhydrase carbonique (CA)	11
2.4.1.3 CXCR4 (CXC chemokine receptors 4)	11
2.4.2 Voies moléculaires du cancer du rein	11
2.4.3 La voie VHL-HIF-VEGF dans le CCCR	11
2.4.4 La Voie PI3K/AkT/mTOR	13
2.4.5 Voie de l'EGFR et MAPKinases.....	15
2.4.6 Les voies de signalisation du CCR tubulo-papillaire.....	15

CHAPITRE II : Matériel et Méthodes

I. Miel	16
I.1 Origine	16
I.2 Composition du miel.....	16
I.3 Activités Biologique	16
I.3.1 Activité Antibactérienne.....	16
I.3.2 Activité Anti-oxydante	16
I.3.3 Activités Anti-inflammatoire	17
II. La cire.....	17
II.1 Origine.....	17
II.2 Composition de la cire.....	18
II.3 Propriétés de la cire	18
II.3.1 Activité Anti-inflammatoire.....	18

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

I. Matériel et méthodes	20
I.1 Matériel	20
I.1.1 Produits de la ruche.....	20
I.1.1.1 Miel	20
I.1.1.2 Cire.....	20

CHAPITRE III : Résultats et Discussion

I. Résultats

I.1 Effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment ..	27
I.1.1 Variation du poids	27
I.1.2 Consommation de l'aliment	28
I.2. L'évolution pondérale	30
I.2.1 Photographie de la patte droite (oedemateuse) des souris	31
I.2.2 Evolution de l'oedeme de la patte oedémateuse	32
I.2.3 Pourcentages d'inhibition de l'œdème.....	33
I.2.4 Poids des pattes	34

II. Discussion 35

III. Conclusion et perspectives 38

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste de figures

Figure 01	Les structures anatomiques composant les reins gauche et droit	03
Figure 02	Aspect macroscopique et microscopique d'un carcinome à cellules claires.	07
Figure 03	Carcinome papillaire a macroscopie et microscopie	08
Figure 04	Carcinome à cellules chromophobes	09
Figure 05	Carcinome de Bellini a macroscopie et microscopie	09
Figure 06	Voie VHL/HIF/VEGF	13
Figure 07	Voie PI3K/Akt/mTOR dans le CCCR	14
Figure 08	La cire de l'abeille	17
Figure 09	Miel de montagne	20
Figure 10	La cire	21
Figure 11	Injection de formaldéhyde au niveau de la patte droite de la souris	23
Figure 12	Mensuration l'épaisseur des pattes des souris	25
Figure 13	Effet de la cire et le miel sur le poids des souris	27
Figure 14	Effet de la cire et le miel sur la consommation d'aliment	28
Figure 15	Effet de (la cire, le miel) sur le poids des souris pendant 8 jours	30
Figure 16	Représentation photographique de la patte droite (cédémateuse) des souris dans l'inflammation induite par le formaldéhyde .	32
Figure 17	L'effet de l'administration locale de miel et de la cire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite enflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8.	33
Figure 18	L'effet de miel et la cire sur le poids des pattes droites enflammées pendant les jours expérience (J8).	35

Liste des tableaux

Tableau 01	Composition de cire d'abeille.	18
Tableau 02	Traitement des souris (Inflammation des pattes).	22
Tableau 03	Matériel et produit utilisés.	24
Tableau 04	L'effet de miel et de la cire sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J6 et J8	34

Liste de l'abréviation

AkT /PKB	Protéine kinase B
ARNm	Acide ribonucléique messenger
CA	Anhydrase carbonique
ccRCC	Carcinome rénal à cellules conventionnelles
chRCC	Carcinome à cellules rénales chromophobes
cpRCC	Carcinome tubulo-papillaire
CXCL12	C-X-C motif chemokine 12
CXCR	CXC chemokine receptors 4
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EPO	l'érythropoïétine
FH	Fumarate Hydratase
GLUT	Glucose transporter
HIF	Hypoxia-inducible factor
IMC	Index de masse corporelle
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MET/HGFR	Hepatocyte growth factor receptor
mTOR	Mammalian target or rapamycin
NEDD8	neural precursor-cell expressed developmentally down-regulated.
OMS	organization mondiale de la santé
PDGFβ	Platelet-derived growth factor
PGE2	la prostaglandine E2
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase
PIP2	Phosphatidyl-inositol-diphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol 3, 4, 5 trisphosphate
PTEN	Phosphatase and tensin homolog)
pVHL	protein Von Hippel Lindeau
SDF-1	Stromal cell-derived factor 1
TGF	Transforming growth factor
TNM	Tumeur primitive, node, metastases
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VHL	Von Hippel Lindeau

Introduction Général

Introduction

Le cancer se caractérise par la prolifération et la propagation incontrôlées de cellules anormales dans les tissus corporels normaux, formant une ou plusieurs tumeurs. la maladie peut être due à des facteurs externes (tabac, infection, etc.) ou internes (mutations génétiques, hormones, etc) (**Brookman-May et al., 2013**).

Le cancer des reins représente 3 % de cancers. C'est le troisième cancer urologique le plus fréquent après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie (**Qarro et al., 2013**)

Il existe plusieurs types de cancer rénales, le carcinome rénal à cellules conventionnelles ou à cellules claires (ccRCC ou CCR), le carcinome papillaire tubulaire (cpRCC), le carcinome rénal chromophile (chRCC), le carcinome à cellules rénales inclassable, le carcinome des tubes collecteurs (Bellini), le carcinome sarcomatoïde (**Kirkali et al., 2007**) .

L'inflammation est reconnue comme une conséquence et un facteur de risque du cancer du rein, pour traiter cette inflammation il existe plusieurs produits naturels à la propriété anti-inflammatoire comme: le miel et la cire. C'est pourquoi, il est important de recourir à des traitements naturels tels que l'utilisation du miel et de la cire d'abeille. Ces deux substances naturelles ne sont pas assez souvent utilisées pour traiter le cancer colorectal bien qu'elles possèdent des propriétés médicinales bénéfiques pour la santé (**Iwalewa et al., 2007 ; Medzhitov, 2010**).

L'objectif principal de notre travail est de:

- Evaluer et mettre en évidence les activités anti-inflammatoires des produits de la ruche : miel et cire, 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 miel et de cire proviens de l'abeille *Apis mellifera* par rapport à l'application locale de l'anti-inflammatoire de référence (Diclofénac).

PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Cancer du Rein

1. Généralités

1.1 Anatomie des reins

1.1.1 Morphologie

Les reins sont des organes en forme de haricot, avec une concavité médiale et une convexité latérale, pesant entre 150-200g chez l'homme et environ 120-135g chez la femme. Les dimensions sont généralement une longueur de 10 à 12cm, une largeur de 5 à 7cm et une épaisseur de 3 à 5cm [(Neleson *et al.*, 2012), (El-Reshaid *et al.*, 2014)].

- Anatomie interne

Chaque rein se compose de :

Un parenchyme entouré d'une capsule fibreuse, dont on distingue de la périphérie vers le hile trois zones différentes :

- **Le cortex**, situé sous la capsule, riche en glomérules.
- **La médullaire**, formée de pyramides de Malpighi, au nombre de 4 à 6, à base externe et dont le sommet bombe vers le hile et forme la papille sur laquelle vient se ventouser le petit calice. Les pyramides de Malpighi présentent des striations longitudinales faites de l'alternance de traits clairs et de traits sombres qui convergent vers la papille. Les traits clairs correspondent aux tubes urinaires, et les sombres aux vaisseaux droits (vasa recta). Les pyramides de Malpighi sont séparées les unes des autres par des prolongements de la corticale, les colonnes de Bertin (Maiga, 2020).

Le sinus graisseux, qui abrite la voie excrétrice et les vaisseaux du rein, en avant de celle-ci. La voie excrétrice est composée de petits calices se réunissant pour former 3 grands calices qui se réunissent en 3 tiges calicules ; lesquelles confluent pour former le bassinnet.

Chaque rein est entouré de tissu cellulo-graisseux et est situé, avec la glande surrénale, dans un sac fibreux ; l'ensemble constitue la loge rénale (Maiga, 2020) (figure 01).

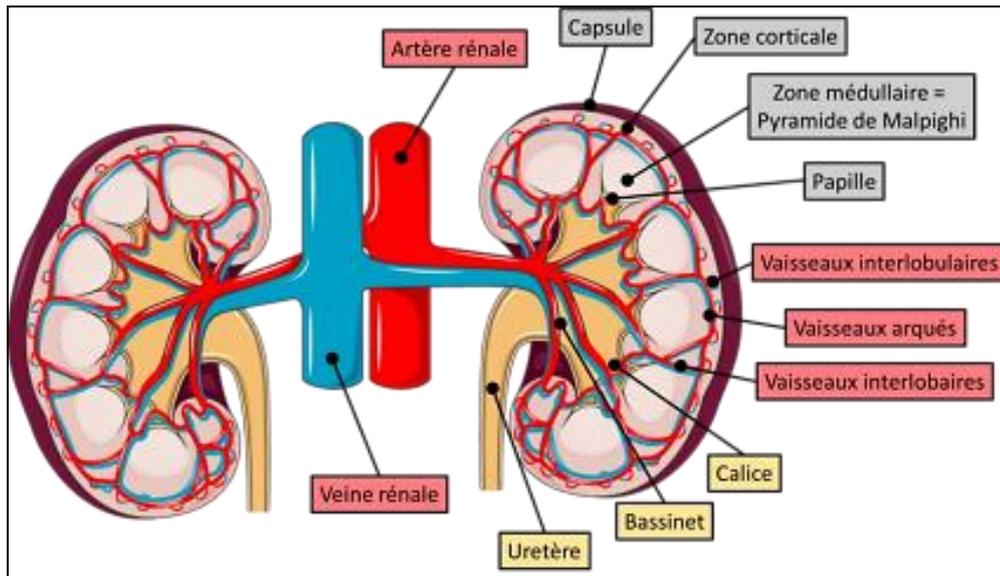


Figure 01 : Les structures anatomiques composant les reins gauche et droit (Neleson *et al.*, 2012)

1.1.2 Vascularisation

Le rein est vascularisé par deux artères principales, l'artère rénale droite et l'artère rénale gauche, qui se divisent en plusieurs branches pour irriguer les différentes parties de l'organe (Neleson *et al.*, 2012).

Les artères rénales proviennent de l'aorte abdominale, juste en dessous du niveau de la deuxième vertèbre lombaire. Elles se divisent ensuite en :

1. **artères interlobaires** qui pénètrent dans les reins à travers les espaces entre les pyramides rénales ;
2. **puis en artères arquées** qui passent au niveau de la jonction entre le cortex et la médulla rénale.

Les artères arquées donnent naissance à des artères interlobulaires, qui se dirigent vers le cortex rénal pour former des capillaires glomérulaires. Ces capillaires entourent les tubules rénaux et constituent le site de filtration du sang. Les capillaires glomérulaires se rejoignent ensuite pour former des veinules interlobulaires, se drainant dans les veines arquées, puis dans les veines interlobaires, les veines rénales et enfin dans la veine cave inférieure (Neleson *et al.*, 2012).

En résumé, la vascularisation rénale est un système complexe qui permet un apport sanguin important pour la filtration du sang à travers les capillaires glomérulaires et l'élimination des déchets par les voies urinaires (**Neleson et al., 2012**).

1.2 Physiologie du rein

Plusieurs fonctions sont assurées par le rein.

1.2.1 Fonction exocrine

La fonction exocrine du rein est assurée par les tubules rénaux, qui sont les structures qui collectent et transportent l'urine des néphrons jusqu'au bassinet rénal. Les tubules rénaux se composent de plusieurs segments, chacun ayant une fonction spécifique dans la formation de l'urine (**Tortora, 2001**).

Le premier segment des tubules rénaux, appelé tubule proximal, est responsable de la réabsorption de la majorité des substances utiles pour le corps et qui ont été filtrées par les glomérules rénaux. Cela comprend les nutriments tels que le glucose, les ions comme le sodium et le potassium, et les molécules comme l'urée

- **Le segment suivant est le tubule de Henle**, qui est divisé en deux parties ; le bras descendant et le bras ascendant. Le bras descendant est responsable de la réabsorption de l'eau, tandis que le bras ascendant est responsable de la réabsorption des ions comme le sodium et le chlorure.

- **Le segment final des tubules rénaux est le tubule collecteur**, qui collecte l'urine des néphrons et la transporte jusqu'au bassinet rénal. Le tubule collecteur est responsable de la régulation de l'équilibre électrolytique et de l'acidité du corps (**Jamkar et al., 2017**).

Aussi, le rein garantit l'élimination des déchets toxiques du corps et des déchets métaboliques (urée, acide oxalique, créatinine, acide urique) (**Jamkar et al., 2017**).

1.2.2 Fonctions endocrines

Le rein est le site de formation de plusieurs hormones qui agissent dans différents domaines (**Munger et al., 2012**).

- 1. La rénine** : produite par les cellules juxtaglomérulaires du rein, la rénine est une enzyme qui participe à la régulation de la pression artérielle en catalysant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I, un précurseur de l'angiotensine II et un puissant vasoconstricteur.

2. **L'érythropoïétine (EPO)** : produite par les cellules interstitielles du rein, l'EPO est une hormone qui stimule la production de globules rouges dans la moelle osseuse, ce qui contribue à la régulation de l'oxygénation des tissus.
3. **La calcitriol** : produite par les cellules tubulaires proximales du rein, la calcitriol est la forme active de la vitamine D, qui est impliquée dans la régulation de l'homéostasie du calcium et du phosphate dans l'organisme, ainsi que dans la régulation de la différenciation et de la prolifération cellulaire.
4. **La prostaglandine E2 (PGE2)** : produite par les cellules du glomérule rénal, la PGE2 est impliquée dans la régulation de la pression artérielle, la vasodilatation rénale et la sécrétion de sodium et d'eau.

En résumé, la fonction endocrine du rein est essentielle pour maintenir l'homéostasie de l'organisme. Le rein produit différentes hormones et enzymes qui participent à la régulation de la pression artérielle, de l'érythropoïèse, de l'homéostasie du calcium et du phosphate, de la vasodilatation rénale et de la sécrétion de sodium et d'eau (**Tortora et al., 2007**).

1.2.3 Fonction métabolique

En plus de ses fonctions de filtration et exocrine, le rein possède également plusieurs fonctions métaboliques importantes pour l'organisme (**Tortora et al., 2001**).

- **Le métabolisme des glucides** : le rein est capable de produire du glucose à partir de précurseurs tels que l'alanine, le lactate et le glycérol. Cette production est appelée néoglucogenèse rénale et peut être augmentée dans certaines conditions, comme le jeûne prolongé ou le diabète non contrôlé.
- **Le métabolisme des lipides** : le rein est capable de synthétiser des acides gras à partir des précurseurs tels que l'acétyl-CoA et le citrate. Il est également impliqué dans la régulation du métabolisme des lipides dans le foie, en modifiant la production de certaines enzymes impliquées dans ce processus.
- **Le métabolisme des protéines** : notamment dans la production d'urée, qui est le principal produit de dégradation des protéines dans l'organisme. Le rein joue également un rôle dans la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme en éliminant les acides produits par le métabolisme des protéines (**Jamkar et al., 2017**).

2. Cancer du rein

Le tumeur du rein est une tumeur maligne primitive du parenchyme rénal, dont la progression est lente et souvent asymptomatique (**Brookman-May *et al.*, 2013**). Moins de 10% des tumeurs du rein sont bénignes ; c'est le cas par exemple des oncocytomes, des adénomes papillaires et des angiomyolipomes (les plus fréquents) (**Agouzal, 2009**).

2.1 Epidémiologie

Le cancer du rein représente 3 % de tous les cancers. C'est le troisième cancer urologique le plus fréquent après le cancer de la prostate et le cancer de la vessie (**Qarro *et al.*, 2013**). Il représente 2 à 3 % des cancers chez l'adulte et son incidence est en augmentation (2 à 4 % par an). Il touche surtout les hommes avec un sex-ratio évalué entre 1,5 et 3 [(**Arnoux, 2012**), (**Goris *et al.*, 2012**)].

2.1.1 Facteurs de risque

2.1.1.1 Facteurs de risque individuels

- ❖ **Tabac** : le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) estime qu'il existe des preuves que le tabagisme provoque le cancer du rein.
- ❖ **Obésité** : elle est considérée comme un facteur de risque chez les hommes et les femmes.
- ❖ **Hypertension** : elle n'est pas un facteur étiologique indépendant du cancer du rein, il existe souvent une association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et l'hypertension (**Sanchez *et al.*, 2016**).

D'autres facteurs peuvent également causer le cancer du rein, tels que :

- ❖ **Hémodialyse pour dysplasie polykystique** : les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique ont un risque 10 fois plus élevé de développer un cancer rénal (sur 3 ans) (**Agouzal, 2009**).
- ❖ **Patients transplantés** : ils ont deux fois plus de risque de développer un cancer du rein dans leur propre rein par rapport à la population générale (**Neuzillet *et al.*, 2005**).

2.1.1.2 Facteurs liés à l'environnement

L'exposition aux rayonnements ionisants est un facteur de risque avéré du cancer du rein. Il a été démontré que les survivants et les patients d'accidents nucléaires courent un risque accru de cancer du rein (**Demers *et al.*, 2006**).

2.1.1.3 Facteurs de risque génétiques

Il existe des syndromes relativement rares qui prédisposent au développement du cancer du rein, telle que la maladie de Von Hippel-Lindau et la maladie de Birt-Hogg-Dubé (**Richard, 2013**).

2.2 Anatomopathologie

Le cancer du rein, longtemps parent pauvre en matière de thérapeutiques anticancéreuses, a connu un bouleversement récent avec l'arrivée des thérapies ciblées. Ce développement découle de la meilleure connaissance des voies moléculaires impliquées dans la carcinogénèse du cancer du rein, et notamment des voies de la néoangiogénèse tumorale. Le cancer du rein devient ainsi un modèle d'innovation thérapeutique en cancérologie (**Edeline, 2010**).

2.2.1 Carcinome rénal à cellules conventionnelles ou à cellules claires

De type conventionnel (ccRCC ou CCR) représente 75 % des tumeurs malignes rénales de l'adulte. Il est issu des cellules du tube contourné proximal. Son aspect histologique est celui d'une prolifération de cellules claires à cytoplasme optiquement vides s'associant à une néoangiogénèse marquée (**Kirkali *et al.*, 2007**) (**figure 02**).

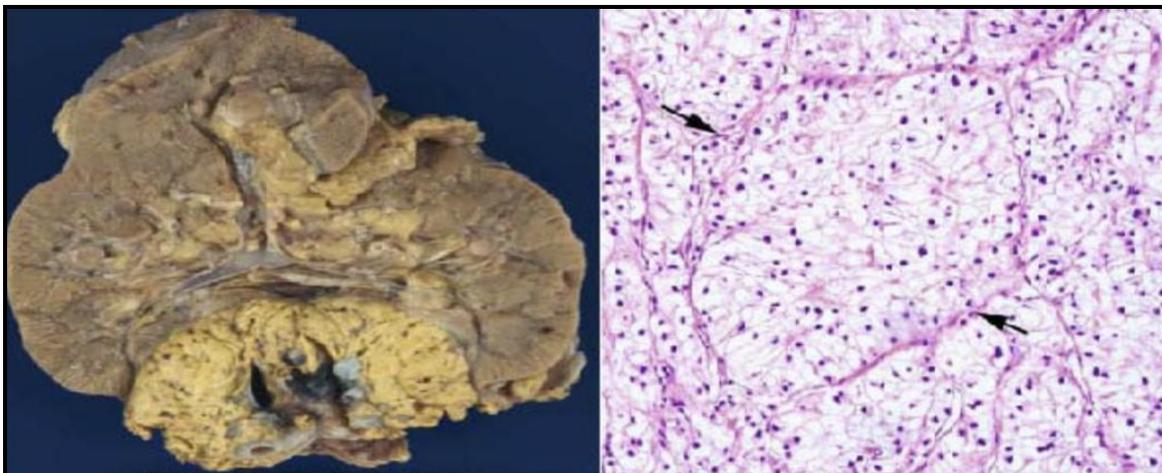


Figure 02 : Aspect macroscopique et microscopique d'un carcinome à cellules claires (20x) (Tomita *et al.*, 2006).

2.2.2 Carcinome papillaire tubulaire (cpRCC)

Le tubulopapillaire représente 15 % des tumeurs rénales de l'adulte, originaire des cellules du tube contourné distal. Histologiquement, il existe deux sous-types d'aspect histologique et de pronostic différents.

- **Le sous-type 1** : de bon pronostic est d'architecture papillaire prédominante, avec présence dans les axes des papilles d'amas d'histiocytes spumeux ou de calcifications. Les cellules sont petites et cubiques à cytoplasmes basophiles avec un noyau peu nucléolé et peu atypique.
- **Dans le sous-type 2**, l'architecture est plus compacte avec des cellules plus cylindriques à cytoplasme éosinophile avec stratification nucléaire. Les noyaux sont plus atypiques et nucléolés, et il n'existe que très rarement des cellules spumeuses et des calcifications (**figure 03**). Son pronostic est plus péjoratif que le sous-type 1 (**Kirkali *et al.*, 2007**).



Figure 03 : carcinome papillaire a macroscopie et microscopie (20x) (Tomita *et al.*, 2006).

2.2.3 Carcinome rénal chromophile (chRCC)

Le CCR de type chromophile, qui se développe à partir des cellules intercalaires de type B, survient chez des patients plus jeunes et représente 5 % des tumeurs rénales de l'adulte. Histologiquement, la tumeur présente des cellules claires non optiquement vides, avec des membranes cytoplasmiques très nettes (**figure 04**). Le noyau est d'aspect fripé entouré d'un halo clair (**Kirkali *et al.*, 2007**).

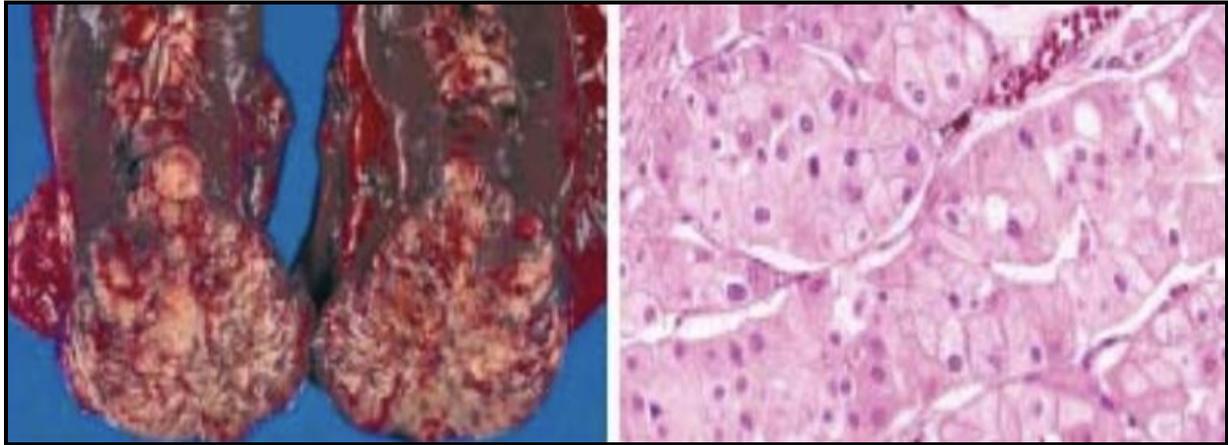


Figure 04 : carcinome à cellules chromophobes (20x) (Tomita *et al.*, 2006).

2.2.4 Carcinome des tubes collecteurs (Bellini)

Il s'agit d'un type très rare des carcinomes à cellules rénales (CCR), sa fréquence est inférieure à 1%. Il dérive de la partie distale du néphron, plus précisément du tube collecteur. Ses aspects morphologiques sont extrêmement variables, rendant son diagnostic difficile (El Bahri *et al.*, 2017) (figure 05).

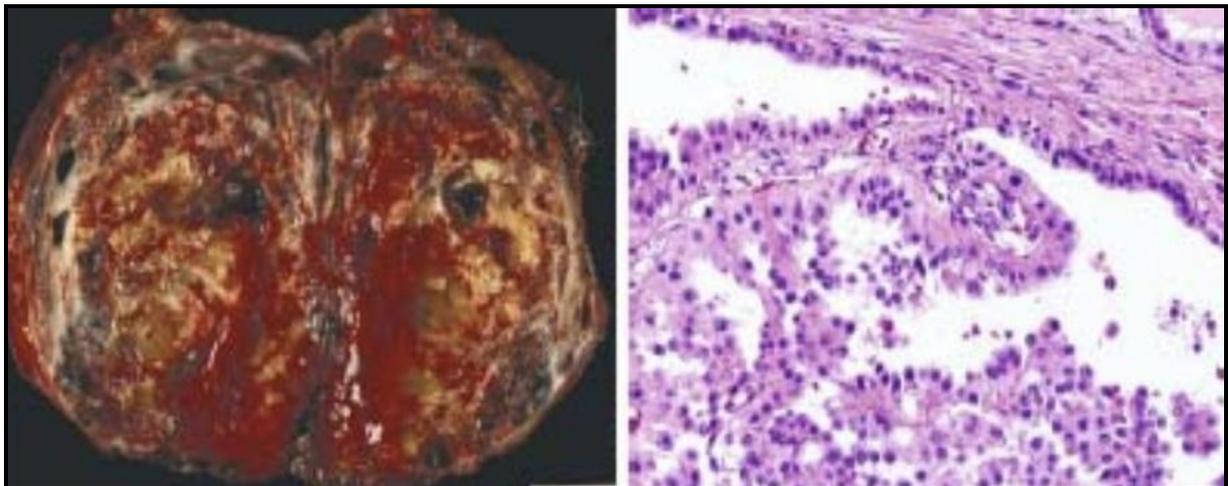


Figure 05 : carcinome de Bellini a macroscopie et microscopie (20x) (Tomita *et al.*, 2006).

2.2.5 Carcinome sarcomatoïde

Le carcinome rénal à contingent sarcomatoïde, représente 1 % des carcinomes à cellules rénales, est un facteur pronostique défavorable de gravité d'un carcinome rénal. Principalement de découverte symptomatique et à un stade avancé, il a un pronostic péjoratif, nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire rapide et adaptée. Il est actuellement admis que les carcinomes sarcomatoïdes du rein ne sont pas une entité histologique distincte mais

peuvent se développer à partir de tous les sous-types histologiques de carcinomes à cellules rénales, comme proposé dans la classification OMS 2004 (**Arnoux et al., 2013**).

2.2.6 Carcinome à cellules rénales inclassable

5% des CCR qui ne peuvent pas être typés par la seule analyse morphologique (**Elroumy., 2007**).

2.3 Circonstance de découverte et diagnostic

Les circonstances du diagnostic des différents CCR sont très proches et seule l'analyse histologique permettra de les distinguer et de déterminer le sous-type histologique. Le pathologiste devra également définir les facteurs pronostiques histologiques reconnus comme facteurs pronostiques indépendants pour la survie : le stade TNM, le grade nucléaire de Fuhrman et la présence d'une composante sarcomatoïde, qui peut être observée dans chacun des trois sous-types histologiques de CCR (**Edeline, 2010**).

2.4 Aspect moléculaire du cancer du rein

Généralement, les maladies cancéreuses sont caractérisées par des altérations génomiques ; des anomalies de nombre et des anomalies de structure, Le cancer du rein chez l'adulte ne fait pas exception.

2.4.1 Les marqueurs génétiques

2.4.1.1 Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

L'induction de l'angiogénèse est un mécanisme indispensable au développement des tumeurs au-delà de 1 à 2 cm de diamètre. Le VEGF (vascular endothelial growth factor) ou VEGF-A et les molécules apparentées (VEGF-C et le VEGF-D) sont de puissants facteurs pro-angiogéniques impliqués dans la croissance tumorale et la survenue de métastases. Il existe peu d'études sur l'expression du VEGF dans le RCC, elles sont associées aux isoformes solubles 121 et 165 du VEGF. Une autre approche consiste à détecter le récepteur soluble du VEGF2 (**Zhao, 2013**).

La même équipe a montré que les niveaux de transcrits étaient inversement corrélés aux concentrations sériques de VEGF, les formes tardives locales des transcrits de VEGF 121 étant réduites Par rapport aux formes metastatique d'une part et aux formes localisées d'autre

part. Ce phénomène 21 pourrait être lié à une activation de la traduction des formes 121 et 165 diminuant de moitié (**Jacobsen et al., 2000**).

L'intérêt actuel pour le VEGF circulant provient également de l'observation inattendue que le VEGF plasmatique augmente suite à un traitement avec des doses d'anticorps anti-VEGF2 précédemment déterminées comme étant optimales. Bien que le mécanisme n'ait pas été précisé, cette augmentation rapide et transitoire pourrait être utilisée comme marqueur pour déterminer la dose optimale d'une telle thérapie ciblée pour les patients (**Bocci et al., 2004**).

2.4.1.2 Anhydrase carbonique (CA)

La protéine CA9 est normalement absente dans le rein adulte sain, tandis que la protéine CA12 est présente dans les cellules du tube contourné distal et des cellules intercalées du canal collecteur. Toutefois, les cellules rénales CRCC expriment les protéines CA9 et CA12 (**Ivanov et al., 2001**).

2.4.1.3 CXCR4 (CXC chemokine receptors 4)

CXCR4 est un récepteur de chimiokine CXC exprimé à la surface des cellules, jouant un rôle important dans la migration et la prolifération cellulaire. Il est également impliqué dans la régulation de l'angiogenèse et de l'apoptose, le récepteur est activé par la chimiokine CXCL12, également connue sous le nom de stromal-derived factor 1 (SDF-1) (**Rubin et al., 2003**).

Le couple récepteur CXCR4 dans le cancer du sein et dont le ligand (CXCL12/SDF-1) est fortement exprimé dans les organes ciblés par les métastases (**Muller et al., 2001**).

Une inhibition de l'axe CXCR4/CXCL12 induit une inhibition de l'angiogenèse et une diminution de la croissance tumorale (**Guleng et al., 2005**).

2.4.2 Voies moléculaires du cancer du rein

Dans chaque type histologique de CCR, des voies moléculaires sont impliquées dans les étapes de la carcinogenèse et sont prises en compte dans les choix thérapeutiques (**Edeline, 2010**).

2.4.3 La voie VHL-HIF-VEGF dans le CCCR

La voie VHL/HIF/VEGF est majoritairement impliquée dans le cancer du rein. Une fois activée elle autorise le développement d'une angiogenèse tumorale grâce à la production massive de facteurs proangiogéniques par les cellules tumorales. Ces cellules tumorales vont,

à leur tour, activer les cellules endothéliales ce qui entraîne la création de nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux (**Edeline et al., 2010**)

Les gènes et leurs produits impliqués dans cette voie sont :

- ❖ **VHL** : est un gène suppresseur de tumeurs découvert lors d'études sur la maladie de Von Hippel Lindau, Chez les patients atteints de cette maladie on retrouve une mutation inactivatrice du gène VHL.

VHL code la protéine pVHL dont la principale fonction est de réguler l'Hyoxia Inducible Factor (HIF). HIF est un facteur de transcription qui contrôle notamment l'expression des gènes de survie et de réponse au stress hypoxique dans les cellules (**Raymond, 2008**).

- ❖ **HIF** : Il existe deux formes importantes de HIF, HIF1 et HIF2, toutes deux régulées par pVHL. Ces deux formes sont constituées de deux sous-unités, α et β , la régulation de la sous unité α de HIF par pVHL est médiée par un complexe multienzymatique protéique associant les protéines Culin2, Elongin B, Elongin C, NEDD8 et Rbx. Ce complexe, en présence d'oxygène, qui est nécessaire à une hydroxylation préalable par la prolyl-hydroxylase (PHD), induit la poly-ubiquitinylation de HIF α , ayant pour conséquence la dégradation de ce facteur par le protéasome. En cas d'hypoxie ou d'inactivation de VHL, HIF α s'hétérodimérise dans le noyau avec la sous-unité β de HIF, agissant alors comme facteur de transcription,

Les gènes activés par HIF sont nombreux, plus de 80, et leurs fonctions sont variées :

- angiogénèse (via VEGF-A et PDGF β),
- métabolisme du glucose au niveau de son transport (GLUT1) ou de la glycolyse (6-phosphofructose-2-kinase),
- contrôle du pH (anhydrases carboniques, dont CA IX),
- prolifération cellulaire (avec implication de PDGF β et TGF α),
- régulation de l'érythropoïèse (EPO).

HIF1 et HIF2 vont présenter des profils différents d'expression de ces gènes, HIF2 est considéré avoir un potentiel plus oncogénique que HIF1. Ces facteurs conduisent en situation physiologique à faciliter la survie cellulaire en condition d'hypoxie, et en situation pathologique à stimuler la croissance tumorale et stopper l'entrée des cellules en apoptose, ces différents facteurs, notamment le VEGF, ne sont pas sous la dépendance exclusive de HIF (**Edeline, 2010**).

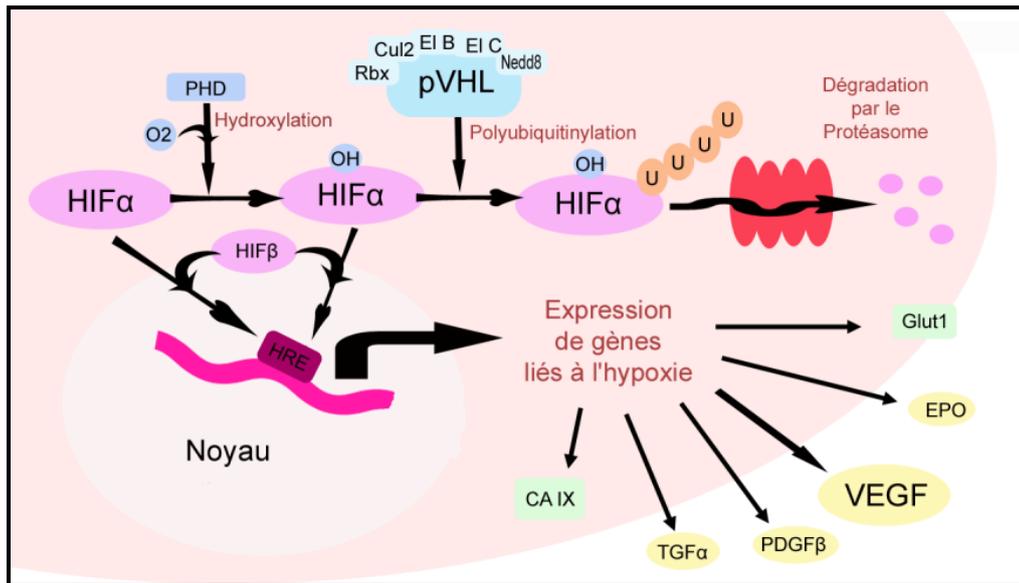


Figure 06 : Voie VHL/HIF/VEGF (Edeline, 2010).

2.4.4 La Voie PI3K/AkT/mTOR

Cette voie se situe en aval des récepteurs aux facteurs de croissance, récepteurs pour la plupart à activité tyrosine kinase, en parallèle avec la voie des MAPKineses (Mitogene Activated Protein Kinases).

Le récepteur active la PI3K, qui active à son tour AkT en phosphorylant le phosphatidyl-inositol-di-phosphate (PIP₂) en phosphatidyl-inositol-triphosphate (PIP₃) (Edeline, 2010).

PTEN est une phosphatase jouant un rôle d'inhibiteur d'AkT, en contrant l'action de la PI3K par la transformation du PIP₃ en PIP₂, AkT agit alors en régulant de nombreux substrats, dont mTOR (Edeline, 2010).

- **mTOR** : Le mode d'action de mTOR se fait au niveau de la synthèse protéique. Il agit en stimulant la traduction des ARNm en protéines (l'activation de mTOR est principalement sous la dépendance de la voie PI3K/AkT). L'AkT inactive des inhibiteurs de mTOR en les phosphorylant, cependant, elle répond également à la stimulation par la voie des MAPKineses, mTOR peut être directement activée par ERK.

L'action de mTOR est observée à plusieurs niveaux de la carcinogénèse du CCCR :

- Interaction avec la voie VHL-HIF-VEGF, l'activation de mTOR va conduire à l'augmentation de la traduction des ARNm de HIFα. mTOR agit donc, par l'intermédiaire de HIF, sur la néoangiogénèse tumorale indépendamment de VHL.

- Action de mTOR dans la transduction du signal, cette molécule apparaît comme un acteur « central » des voies de signalisation intracellulaires, agissant en aval de la chaîne de transduction, en favorisant fortement le métabolisme tumoral par augmentation de la synthèse protéique. Cette augmentation de synthèse protéique, peu spécifique, touche l'ensemble du métabolisme tumoral, et va se traduire par une surexpression des molécules impliquées dans la carcinogénèse, telles que les molécules favorisant l'entrée en cycle, ou les molécules anti-apoptotiques.

Dans le cadre du cancer du rein, l'action de mTOR va se dérouler au niveau de deux types cellulaires :

- d'une part au niveau de la cellule tumorale elle-même, où mTOR va agir à différents niveaux du métabolisme tumoral (survie cellulaire, prolifération) en amplifiant l'expression de facteurs déterminés par d'autres processus oncogéniques (de la même manière qu'elle amplifie la voie VHL/HIF/VEGF) ;
- d'autre part, elle agit également au niveau de la cellule endothéliale, en aval de la signalisation par le VEGFR, favorisant donc son action proangiogénique.

mTOR apparaît donc essentielle à la carcinogénèse du cancer du rein, en jouant sur la néoangiogénèse à la fois au niveau de la cellule tumorale et de la cellule endothéliale, et en agissant par activation non spécifique du métabolisme tumoral (**Edeline, 2010**).

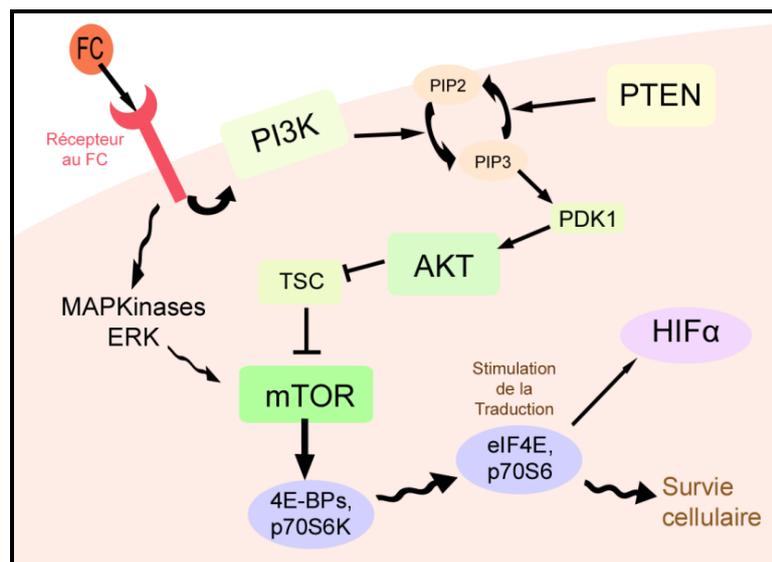


Figure 07 : Voie PI3K/Akt/mTOR dans le CCCR (Edeline, 2010).

2.4.5 Voie de l'EGFR et MAPKinases

Les voies de signalisation dépendantes de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) sont connues pour jouer un rôle dans l'oncogenèse de nombreux cancers, entraînant une prolifération accrue des cellules tumorales et une apoptose réduite. Il semble être fréquemment surexprimé dans le cancer du rein. De plus, puisque l'expression de TGF α (l'un de ses ligands) dépend de la voie de signalisation VHL/HIF. L'activation de cette dernière permet la surexpression de TGF α et la croissance tumorale induite par l'EGFR (Leroy, 2014).

2.4.6 Les voies de signalisation du CCR tubulo-papillaire

-Sous-type I

Mutations absurdes dans le domaine tyrosine kinase du proto-oncogène MET/HGFR (récepteur du facteur de croissance des hépatocytes). MET y est fréquemment surexprimé, notamment en raison d'anomalies du nombre sur le chromosome 7.

L'activation de MET signale la survie, la prolifération et les modifications du cytosquelette cellulaire via la MAP kinase et son Voie PI3K/AkT (Vigneau *et al.*, 2010).

-Sous type II

Des mutations affectant le gène FH (chromosome 1), qui code pour une enzyme critique du cycle Cancer, la fumarate hydratase (qui catalyse l'hydratation réversible du fumarate en malate) entraîne une diminution de son action, entraînant une surexpression du succinate, permettant la stabilisation du HIF (Vigneau *et al.*, 2010).

CHAPITRE II : Le Miel et La Cire

I. Miel

I.1 Origine

Le miel est un produit naturel obtenu par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar des plantes, des sécrétions de parties vivantes de plantes, ou des excréments d'insectes aspirés lors du butinage ou de la métamorphose, en association avec certains ingrédients propres, c'est une substance sucrée. , déshydraté, stocké dans des nids et laissé mûrir **(Balas, 2016)**.

I.2 Composition du miel

La composition du miel varie et dépend de l'origine botanique de la plante récoltée et du miellat ingéré par les abeilles, les glucides sont le composant principal et représentent à eux seuls environ 95% de la matière sèche du miel, le miel contient également de nombreux autres composants tels que des protéines, des enzymes, des acides aminés, des vitamines, des minéraux et des polyphénols **(Balas, 2016)**.

I.3 Activités Biologique

I.3.1 Activité Antibactérienne

Il est clair que de multiples mécanismes sont impliqués dans les propriétés antibactériennes du miel , notamment la pression osmotique, le pH acide, la présence de peroxyde d'hydrogène (inhibine), de composés photochimiques, de défensine-1 et de méthylglyoxal, et exercent un effet synergique a été prouvé .

De plus, de nombreuses études scientifiques ont montré que le miel exerce des activités spécifiques à différentes étapes nécessaires à la cicatrisation.

Il a un effet particulièrement positif sur le débridement, a un effet anti-inflammatoire et favorise la formation de tissu de granulation **(Desmoulière et al., 2013)**.

I.3.2 Activité Anti-oxydante

Le miel est utilisé comme source naturelle d'antioxydants efficaces pour réduire le risque des maladies **(Meda et al., 2005)**.

En général, l'activité antioxydante du miel peut être une combinaison des larges activités des composés suivants : phénols, peptides, acides organiques, enzymes, produits de la réaction de Maillard et autres composés secondaires **(Gheldof et Engesth, 2002)**.

Les composés responsables de l' action antioxydante du miel sont les flavonoïdes (chrysin, pinocembrine, pinobanksine, quercétine, kaempférol), l' acide phénolique (acide

caféique , acide coumarique , acide férulique , acide ellagique , acide chlorogénique), l'acide ascorbique , la catalase, la peroxydase, caroténoïdes (**Bertoncelj *et al.*, 2007**).

I.3.3 Activités Anti-inflamatoire

Des études histologiques sur des biopsies de plaies d'animaux non infectés ont montré que l'application de miel réduit les globules blancs associés à l'inflammation des tissus. Il s'agit donc d'un résultat direct plutôt que d'un résultat secondaire de l'action antibactérienne (suppression de l'inflammation causée par les bactéries) (**Molan, 2001; Bittmann *et al.*, 2010**).

II. La cire

La cire d'abeille est définie comme une substance naturelle sécrétée par les glandes cireuses des jeunes abeilles ouvrières d'une colonie d'abeilles. Constitué d'un mélange complexe de lipides et d'hydrocarbures, produit au besoin par la colonie pour fabriquer les cellules hexagonales du nid pour stocker le miel, le pollen ou le couvain (**Figure 08**) (**Paterson et Cockle, 2008**).



Figure 08: La cire d'abeille (**Paterson et Cockle, 2008**).

II.1 Origine

La cire est définie comme une substance naturelle sécrétée par les glandes cirières des jeunes ouvrières de la colonie.

II.2 Composition de la cire

Composé d'un mélange complexe de lipides et de glucides, il est produit lorsque la colonie en a besoin, sert à fabriquer les cellules hexagonales du nid, et sert à stocker le miel, le pollen, ou le couvain (**Tableau 01**) (**Ouakif et Oulouna, 2022**).

Tableau 01: Composition de cire d'abeille (**Bogdanov., 2017**).

Nombre de composants dans fraction			
Composant	Quantité	Principal	Mineure
Monoesters	35	10	10
Diesters	14	6	24
Triesters	3	5	20
Monoesters hydroxylés	4	6	20
Polyesters hydroxylés	8	5	20
Esters acides	1	7	20
Polyesters acide	2	5	20
Hydrocarbures	14	10	66
Acides libres	12	8	10
Alcools	1	5	Non identifie
Autres composants	6	7	Non identifie
Total	100	74	210

II.3 Propriétés de la cire

De la composition de la cire d'abeille, nous reconnaissons son importance, cosmétologie cutanée, telle qu'elle entre dans la composition de certaines préparations officielles, il contient de la vitamine A, qui hydrate la peau et la protège du soleil, du vent et du froid. La formulation officielle contient les plus connu cire d'abeille.

La cire d'abeille entre dans la formulation de pommades, des crèmes : corps - visage - mains - pieds, dans les shampooings secs ou crème dépilatoire (**Amouri, 2014**).

En raison de son effet cicatrisant et apaisant, il peut être utilisé pour les brûlures, les dermatites, etc. inflammation légère, cette cire peut être utilisée à titre prophylactique par les femmes qui allaitent pour hydrater les mamelons et prévenir les craquelures, la cire a des propriétés antibiotiques et peut être utilisée pour traiter l'arthrite et les infections nasales. Pas

pour mentionner qu'il a de grandes utilisations non seulement comme bougie , mais aussi dans la fabrication de savons et de vernis (**Hilmi *et al.*, 2011**).

II.3.1 Activité anti-inflamatoire

En traditionnel Médecine coréenne, CF « *Cera Flava* » la cire jaune est utilisé pour traiter les ulcères ou les plaies.CF contient également de petites quantités d'agents antibactériens naturels et peut prévenir les douleurs inflammation associée à une infection. Il est riche en vitamines, avec une abondance de vitamine A, qui améliore la cicatrisation des plaies, réduit les rides, protège la peau contre les rayons UV et stimule le renouvellement cellulaire de la peau (**Bonté, 2008**).

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

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 09)**
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



Figure 09 : Miel de Montagne.

I.1.1.2 Cire

- La cire utilisée dans cette étude provient de l'abeille : *Apis mellifera*. **(Figure 10)**
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



Figure 10 : La cire.

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, espèce *Mus musculus* et ayant un poids moyen d'environ **27,5g**.

Les souris ont été maintenues dans des conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie centrale de l'université des Frères Mentouri Constantine 1, à une température de 25 à 30°C, un taux d'humidité entre 45 et 60% et une photopériode de 12 heures jour et 12 heures nuit.

Les souris sont élevées dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation. Ils ont accès libre à l'eau et à l'aliment.

Les souris ont été réparties en **5 lots de 4** ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans le (**Tableau 02**).

Tableau 02: Traitement des souris (Inflammation des pattes)

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

/ : Non traité.

+ : injection.

- : pas d'injection

I.2 Méthodes

I.2.1 Pommade de cire

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

I.2.2 Traitement des souris

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

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

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

I.2.2.2 Induction de l'arthrite par le formaldéhyde

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

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

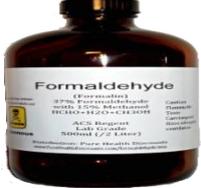
L'injection de formaldéhyde (0.04 ml/souris ; 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte droite de la souris a été réalisée avant une heure de l'administration du traitement et elle a été effectuée une seule fois dans le premier jour. (**Figure 11**).



Figure 11 : Injection de formaldéhyde au niveau de la patte droite de la souris.

I.2.2.2 Matériel du laboratoire

Tableau 03: Matériel et produit utilisés.

Matériel	Produit
Échelle électronique	
Formaldéhyde	
Biofenac Gel	
Un pied à coulisse électronique digital (0.03mm)	
Seringues	

I.3 Les paramètres suivis au cours du traitement

I.3.1 le poids

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

I.3.2 Aliment

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

- Ils sont pesés tous les jours à la même heure (9h 30).
- La quantité de l'ingesta a été enregistrée quotidiennement.
- Nous mettons 100 g d'aliment à chaque jour d'accès libre.

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

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).

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

Les prises de vue ont été effectuées à J1, J4 et J8 de l'expérience, l'instrument utilisé est un appareil photographique numérique Nikon Coolpix P530 (16 millions de pixels), équipé d'un super zoom 42x (**Figure 12**).

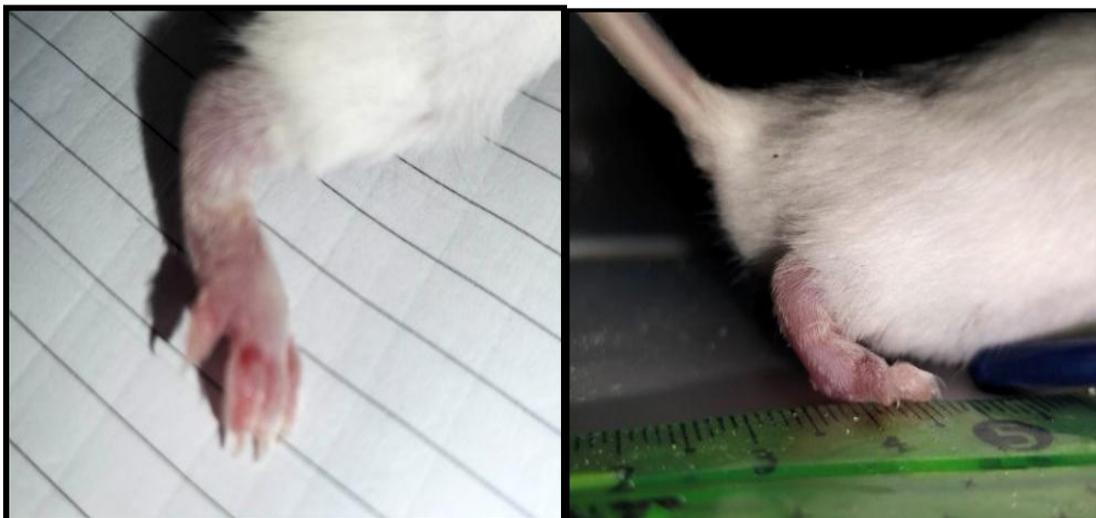


Figure 12 : Mensuration l'épaisseur des pattes des souris.

- 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 traités ; par les différents produits testés (le Diclofénac et l'onguent à base du miel et à base de la cire).

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

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

Avec,

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

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

I.4 Analyses statistiques

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

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

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

CHAPITRE III : Résultats et Discussion

I. Résultats

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

I.1.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure 13**) indique que dans le groupe (Normal), le poids des animaux durant les 8 jours est de 25g, 25.75g, 27g, 28g, 28.25g et 28.5g 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 24.25g, 23.75g, 23.5g, 24.5g, 25.5g, 25.75g, 25.75g, et 26g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p = 0.002$.

Dans le groupe (Standard) le poids durant les 8 jours est de 30.25g, 28.25g, 27.5g, 28g, 28.5g, 27.25g, 27.25g, et 27.25g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

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

Enfin, dans le groupe (Expérimental cire) le poids durant les 8 jours est de 27.5g, 29g, 28.5g, 27.75g, 25.25g, 26.5g, 26.5g, et 26.25g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

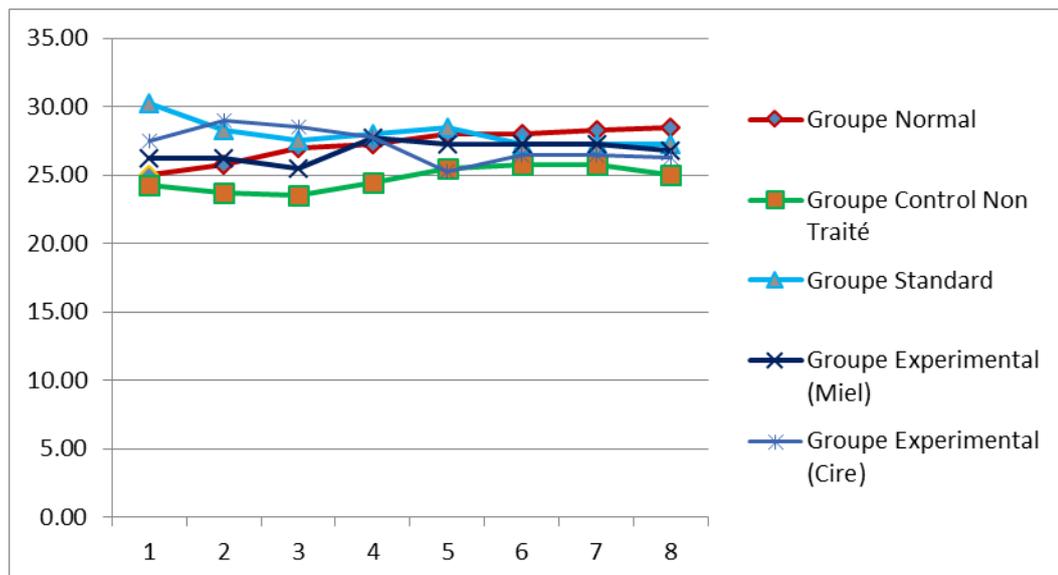


Figure 13: Effet de la cire et du miel sur le poids des souris.

I.1.2 Consommation de l'aliment

Au cours de traitement, les groupes recevant le traitement par la cire et le miel présentent une quantité de nourriture consommée plus élevée, $p=0,001$ par rapport au groupe (Normal) (**Figure 14**).

Aussi, dans le groupe (Normal), la consommation d'aliment durant les 8 jours est de de 58g, 60g, 64g, 66g, 66g, 68g, 70g, et 70g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment, $p=0,03$.

De plus, dans le groupe (Contrôle Non Traité), la consommation d'aliment durant les 8 jours est de de 23g, 23g, 20g, 33g, 30g, 33g, 33g, et 51g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment, $p<0,05$.

Enfin, dans le groupe (Standard), la consommation d'aliment durant les 8 jours est de de 22g, 20g, 31g, 31g, 27g, 26g, 36g, et 30g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment, $p<0,05$.*

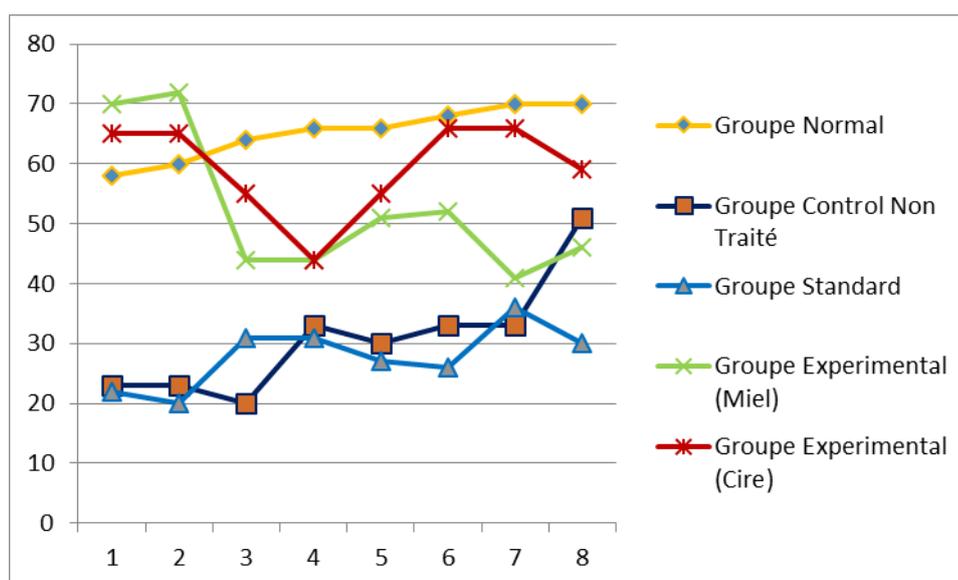


Figure 14: Effet de la cire et du miel sur la consommation d'aliment.

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

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

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

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

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

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 normales.

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. Ces résultats montrent une relation probable entre le traitement par la cire et le miel et l'appétit des souris.

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

L'amélioration des poids corporels chez les souris des groupes expérimentaux pourrait être expliquée par le pouvoir de la cire et le miel 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**).

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 traitées pendant 18 jours. Nous pouvons conclure qu'il existe une relation entre le traitement par la cire et le miel et le poids de la souris.

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

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

I.2 L'évolution pondérale

Les animaux ont été pesés le jour de la première injection du formol (J1) et la mesure de poids est suivie régulièrement chaque jour tout au long de l'expérience (J1-J8).

Au début de l'expérience les animaux pesaient entre 23.5 et 30.25 grammes. Le poids moyen des différents groupes est 27 grammes.

Le suivi de l'évolution pondérale (**figure 15**) des souris traitées pendant la période expérimentale (8jours) conduit à constater que chez le groupe normal, les souris n'ont pas subies des changements de poids et les conditions expérimentales n'ont pas influencé d'une façon significative le poids vif des animaux des autres groupes.

Une diminution a été notée chez le groupe experimental (cire) à partir du 4^{ème} jour jusqu'au 6^{ème} jour, par ailleurs, le poids vif des animaux des autres groupes pendant les derniers jours de l'expérience n'a subi aucun changement important.

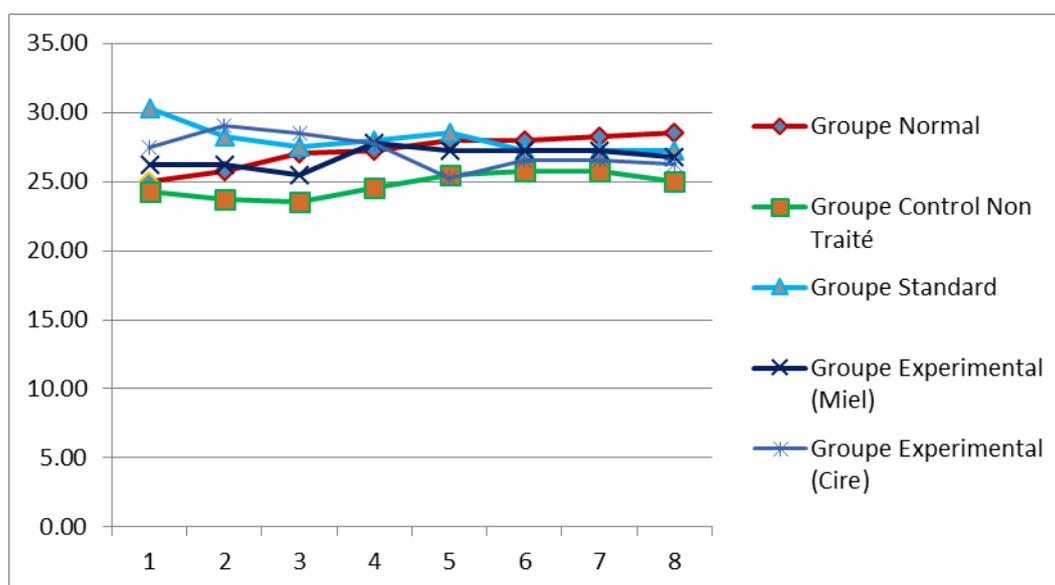


Figure 15 : Effet de la cire et du miel sur le poids des souris pendant 8 jours.

GN : groupe normal ; **GCN** : groupe contrôle non traité ; **GS** : groupe Standard traité par Diclofénac sodique (2.5 mg/souris/traitement local) ; **GEM** : groupe expérimental traité par le miel ; **GEC** : groupe expérimental traité par la cire.

Les valeurs obtenues chez le groupe traité par le miel et la cire montrent clairement que ces préparations appliquées localement ne possèdent pas une action directe sur l'augmentation du poids vif des animaux.

Le poids des animaux a été considéré dans notre expérience pour apprécier l'état physiologique des animaux, notamment l'effet des différents traitements sur le poids des souris et spécifiquement le miel et la cire.

Les résultats durant les jours de l'essai montrent que la variation du poids vif, indépendamment de la nature du traitement, est probablement liée à l'effet direct du processus inflammatoire.

Plusieurs facteurs pourraient être impliqués dans cette altération de la croissance pondérale des animaux traités. Etant donné que le processus inflammatoire nécessite l'intervention de plusieurs systèmes est médiateurs biologiques.

L'augmentation de la consommation des nourritures sensiblement constatée durant la première période de l'expérience peut être aussi indirectement impliquée dans l'accélération de la croissance pondérale chez les souris normales.

I.2.1 Photographie de la patte droite (œdémateuse) des souris

Les signes de l'inflammation sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de formaldéhyde après quelques heures de l'injection, 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 16**). 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 (GS, GCN, GEC, GEM).

La prise de vue (**figure 16**) montre nettement que les souris traités par le miel par application locale (GEM) ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au

groupe contrôle non traité. L'observation visuelle a montré qu'à J8, une réduction importante du volume de la patte s'amorce chez le groupe standard (GS) et le groupes expérimental (GEM) par contre, chez le groupe GEC qui a été traité par la cire aucune réduction du volume de la patte n'est enregistrée.

Les Jours	Groupe Control Non traité	Groupe expérimental miel	Groupe expérimental Cire
Le 1 ^{er} jour			
Le 4 ^{eme} jour			
Le 7 ^{eme} jour			

Figure 16 : Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'inflammation induite par le formaldéhyde.

I.2.2 Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse

(La figure 17) 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 -inflammée et non inflammée- (ΔE) dans les 3 lots traités localement par le miel, la cire et le groupe standard (traité par Diclofénac) mais de façon inégale, cette

diminution est plus importante à J8 dans le groupe traité par le miel par rapport au groupe standard.

Les données de la figure 17 montrent qu'il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le traitement par voie cutané à base du miel et elle est comparable avec celle exercée par le Diclofénac administré localement.

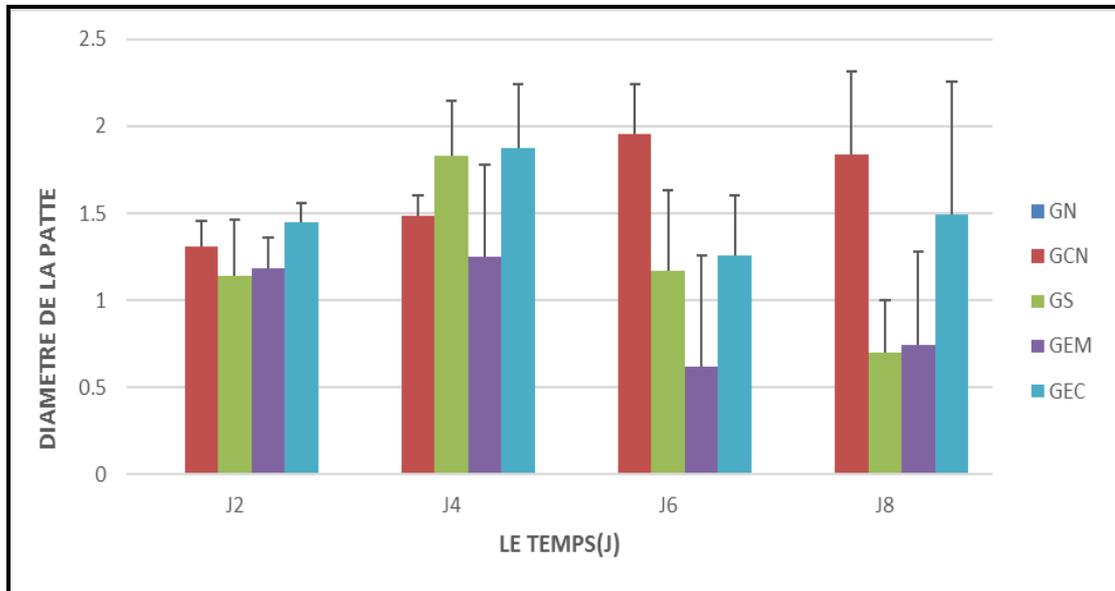


Figure 17 : L'effet de l'administration locale de miel et de la cire sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8.

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 standard traité par Diclofénac sodique (2.5 mg/souris/traitement local) ; **GEM** : groupe expérimental traité par le miel. **GEC**: groupe expérimental traité par la cire.

I.2.3 Pourcentages d'inhibition de l'œdème

Pour le groupe standard, l'administration du traitement standard par application locale présente une inhibition non significative de l'œdème de la patte de souris à J6 et une inhibition significative à J8. En effet, cette activité atteint 40,10% au 6^{ème} jour de l'expérimentation et 61.90% au 8^{ème} jour.

Par contre, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que le miel appliqué localement exerce une inhibition significative de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 68,58% et 59,45% 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 voie cutanée (groupe GEM).

Tableau 04 : L'effet de miel et de la cire 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)	Biofénac sodique	2.5 mg/souris locale	40.10	61.90
GEM (Expérimental miel)	Préparation de miel	2.5 mg/souris locale	68.58	59.45
GEC (Expérimental cire)	Préparation de la cire	2.5 mg/souris locale	47.31	38.2

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

I.2.4 Poids des pattes

Les changements du poids des pattes à la fin de l'expérience (**figure 18**) 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 la préparation à base du pollen ou par le traitement de référence en application cutanée ont révélé une diminution du poids des pattes par rapport au

groupe contrôle, cette diminution est nettement meilleure pour le groupe expérimental qui a reçu le miel.

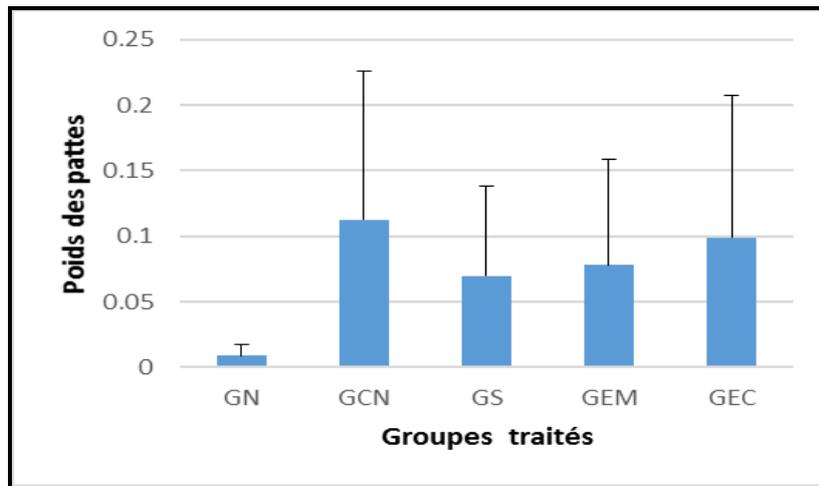


Figure 18 : L'effet du miel et de la cire sur le poids des pattes droites inflammées à la fin de l'expérience (J8).

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

II. Discussion

L'inflammation est une série de mécanismes de défense par lesquels le corps reconnaît, détruit et élimine les substances étrangères, la réponse inflammatoire dépasse parfois ses objectifs et provoque des effets néfastes (Iwalewa *et al.*, 2007 ; Medzhitov, 2010).

Les thérapies anti-inflammatoires utilisent généralement des molécules synthétiques de types anti-inflammatoires non stéroïdiens ou stéroïdiens (corticoïdes), bien qu'il s'agisse de médicaments largement utilisés, leurs effets secondaires, en particulier la toxicité pour le système rénal, peuvent être graves. Indigestion (indigestion pouvant causer des ulcères d'estomac) (Das *et al.*, 2010).

Pour minimiser ces effets secondaires, les laboratoires développent de plus en plus des procédés utilisant des extraits et principes actifs d'origine végétale ou animale.

L'inflammation de la patte 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 de deux produits de la ruche (le miel et la cire).

Les différents lots utilisés dans cette expérience ont été suivis pendant 8 jours et ont montré une augmentation de l'épaisseur de la patte après injection de formaldéhyde dans la

patte arrière droite des souris de chaque groupe (GCN-GS-GEM-GEC). tous les lots. Cependant, l'augmentation du volume de la patte était plus importante dans le groupe GCN que dans les groupes de traitement. Cela prouve que le formol a provoqué une réponse inflammatoire qui a provoqué un œdème.

Les résultats ont également montré que le groupe traité avec du Diclofénac (application topique) et le groupe également traité avec du miel (application topique) avaient un poids d'œdème réduit (administration de formol), alors que le groupe traité à la cire II a également été démontré qu'il présentait un effet modéré .

En effet, l'injection de formaldéhyde libère plusieurs médiateurs chimiques responsables du processus inflammatoire. Cette réponse inflammatoire induite est biphasique, avec une phase initiale (environ 1 heure) dépendante de la libération d'histamine et de sérotonine, une seconde phase (1,5 à 3 heures) de la libération de bradykinine, et 3 heures plus tard de la production de prostaglandines (**Reanmongkol et al., 2009**). Ces médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire. En conséquence, l'exsudat s'écoule de la circulation sanguine dans l'espace interstitiel, et cet exsudat provoque un œdème et une douleur locaux (**Mansour, 2015**).

Pour évaluer le test anti-inflammatoire, nous avons utilisé le test de suppression de l'œdème de la patte arrière droite de la souris dans le formaldéhyde. En raison de ce principe, le miel utilisé a montré de puissants effets anti-inflammatoires comparables aux agents anti-inflammatoires de référence tels que Diclofénac. D'autre part, nos résultats montrent que le miel réduit de manière significative l'œdème induit par le formaldéhyde par rapport au groupe traité à la cire, particulièrement évident à partir du jour 6 de l'expérience.

Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'activité anti-inflammatoire de ces produits de la ruche peut s'expliquer en partie par la présence de molécules bioactives responsables de cet effet, ces résultats montrent que le miel et la cire d'abeille ont des composants anti-inflammatoires tels que les flavonoïdes qui réduisent l'inflammation (**Ghedira, 2005 ; Chorfi et Gattoche, 2020**).

En effet, nos résultats sont en accord avec l'utilisation traditionnelle de ces produits qui rapporte que le genre *Apis mellifera* ainsi que ses produits dérivés (miel, cire) réduit les globules blancs associés à l'inflammation des tissus. Il s'agit donc d'un résultat direct plutôt que d'un résultat secondaire de l'action antibactérienne (suppression de l'inflammation causée par les bactéries) (**Molan, 2001; Bittmann et al., 2010**).

parallèlement, le traitement à base du miel et de la cire induit clairement chez les souris une meilleure capacité de rétention des protéines et des lipides, favorisant une croissance pondérale importante (**Bouanane *et al.*, 2009**). La composition du miel aussi semble jouer un rôle crucial dans ses différentes propriétés (antibactériennes, antioxydantes, anti-inflammatoires, pour les soins cutanés,...) (**Gheldof et Engesth., 2002 ; Bertoncej *et al.*, 2007 ; Desmoulière *et al.*, 2013**).

Conclusion et perspective

Conclusions et perspectives

À partir de notre expérience et de notre étude de l'activité anti-inflammatoire du miel et de la cire d'abeille, nous avons constaté des résultats intéressants. Notre recherche suggère que le miel présente une plus grande efficacité dans la lutte contre l'inflammation par rapport à la cire d'abeille. Cela met en évidence les composants spécifiques du miel qui lui confèrent des propriétés réductrices de l'inflammation, contrairement à la cire d'abeille qui possède également une fonction anti-inflammatoire, mais avec une qualité et une efficacité moindres.

Il est essentiel de poursuivre les recherches pour confirmer ces résultats et mieux comprendre les mécanismes d'action précis du miel et de la cire d'abeille dans la réduction de l'inflammation. En outre, il est important de noter que chaque individu peut réagir différemment à ces substances et que des facteurs tels que la gravité de l'inflammation et la spécificité de la condition sous-jacente peuvent également jouer un rôle dans l'efficacité perçue. Par conséquent, Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que le miel présente une meilleure efficacité dans la lutte contre l'inflammation par rapport à la cire d'abeille. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces conclusions et établir des recommandations spécifiques pour l'utilisation de ces substances dans le contexte de l'inflammation :

- Analyse de la composition de la cire et du miel;
- Détermination du mécanisme d'action des substances à activité inhibitrice de l'inflammation;
- Expérimentation sur d'autres modèles *in vivo* ou *in vitro* pour confirmer l'activité anti-inflammatoire des produits de la ruche et évaluer d'autres activités biologiques.

Références bibliographiques

Références

- **Agouzal K. (2009).** Cancer du rein de l'adulte (à propos de 141 cas) .*Thèse en médecine. Maroc.*
- **Al Amie M., chowdhury A., Mahu k., et al .(2012).**Ati-inflammatory and analgesic activities of asteracantha longifolia Nees. *Bagladesh Pharmaceutical Journal*,15(15),171-176.
- **Armitage JA., Taylor PD., Poston L. (2005).** Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of physiology*, 565(1): 3-8.
- **Arnoux V. (2012).** THESE Création et exploitation d'une base de données sur les tumeurs du rein de l'adulte. *Médecine humaine et pathologie*.12.
- **Arnoux V., Lechevallier E., Pamela A., et al. (2013).** Carcinomes rénaux à contingent sarcomatoïde. *Progrès en Urologie* ; 23(7) : 430-437.
- **Babu PS., Prabuseenivansan S., Ignacimuthus S. (2007).** Cinnamaldehyde – A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1): 15-22.
- **Bocci G., Man S., Green SK., et al. (2004)** .Increased Plasma Vascular Endothelial Growth Factor (Vegf) as a Surrogate Marker for Optimal Therapeutic Dosing of Vegf Receptor-2 Monoclonal Antibodies. *Cancer Res* ;64(18): 6616-25.
- **Bouanane S., Benkalfat NB., Baba Ahmed FZ., et al. (2009).** Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clinical Science*, 116 (8): 669 – 680.
- **Chofi B., et Gattoche K. (2020).** L'effet des produits de la ruche sur la reproduction et le système reproducteur. *Thèse de master en sciences exactes et sciences de la nature et de la vie*, 28.
- **Demers P., Davies WH., Mélissa CF., et al. (2006).** Cancer et exposition professionnelle au pentachlorophénol et au tétrachlorophénol (Canada). *Causes et contrôle du cancer*, 17: 749-758.

- **Dreyer C., Sablin M-P., Faivre S., Raymond E. (2009).** Topics in mTOR pathway and its inhibitors]. *Bull Cancer*, 96(1):87–94.
- **Edeline J., Vigneau C., Patard JJ., Rioux-Leclercq N. (2010).** Voies moléculaires dans le cancer du rein : de la biologie aux traitements de demain Signalling pathways in renal-cell carcinoma: from the molecular biology to the futur therapy. *Bulletin du Cancer*, 97 (2) : 5-15.
- **El Bahri A., Chafiki J., Louardi N., et al. (2017).** Carcinome du tube collecteur de Bellini : une nouvelle observation avec revue de la littérature. *Pan Afr Med J* , 27: 166.
- **EL Houssam., EL Roumy. (2007).** Le cancer du rein : étude rétrospective (A propos de 22 cas). *Thèse de doctorat en médecine*, 93-99.
- **El-Reshaid W., Abdul-Fattah H. (2014).** Sonographic assessment of renal size in healthy adults. *Med Princ Pract*, 23(5): 432-436.
- **Ghaderi R., Afshar M., Akhbarie H., et al. (2010).** Comparison of the efficacy of honey and animal oil in accelerating healing of full thickness wound of mice skin. *The International Journal of Morphology*, 28(1) : 193-198.
- **Ghaderi R., et Afshar M. (2015).** Topical application of honey for treatment of skin wound in mice. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 29(4): 185-188.
- **Ghedira K. (2005).** Les flavonoides :structure,propriétés biologiques,role prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 4 :162-169.
- **Goris G, Leclercq ,Fléchon ,Baldé.(2012).**Les tumeurs rénales. *The Flying Publisher Guide*, 01 : 108.
- **Guleng B., Tateishi K., Ohta M., et al. (2005).** Blockade of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 axis attenuates in vivo tumor growth by inhibiting angiogenesis in a vascular endothelial growth factor-independent manner. *Cancer Res*, 65 : 5864-5871.
- **Hussein SZ., Mohd Yusoff K., Makpol S., Mohd Yusof YA. (2012).** Gelam honey inhibits the production of proinflammatory, mediators NO, PGE2, TNF- α , and IL-6

in carrageenan-induced acute paw edema in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, no pages.

- **Ivanov S., Liao SY., Ivanova A., Danilkovitch-Miagkova A., et al.(2001).** Expression of Hypoxia-Inducible Cell-Surface Transmembrane Carbonic Anhydrases in Human Cancer. *Am J Pathol*, 158 (3): 905-919.
- **Jacobsen J., Rasmuson T., Grankvist K., Ljungberg B.(2000).** Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Factor in Renal Cell Carcinoma. *J Urol*, 163(1): 343-347.
- **Jamkar AA., Khan B., Joshi DS. (2017).** Anatomical study of renal and accessory renal arteries. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 28(2) : 292-297.
- **Kirkali Z., Algaba F., Scarpelli M., et al. (2007).** What Does the Urologist Expect from the Pathologist (and What Can the Pathologists Give) in Reporting on Adult Kidney Tumour Specimens. *European Urology*, 51(5) : 1194-1201.
- **Kopelman PG. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature*, 404 (6778) : 635-643.
- **Maiga R. (2020).** Le carcinome épidermoïde du Rein au Mali : A propos de 3 cas. *Mémoire D.E.S. en Anatomie et Cytologie Pathologiques, Mali* : 19.
- **Mendoza S., Noa M., Valle M., et al. (2013).** Ameliorating effects of D-002, a mixture of beeswax alcohols, on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 19(1) : 10-15.
- **Moe OW., Wright SH., Palacin M. (2012).** Renal handling of organic solutes. *Brenner and Rector's The Kidney* ; 9 : 252-292.
- **Molina V., Ledon T., Ravelo Y. (2016).** Effects of D-002 (Beeswax Alcohols) on Concentrations of Prostaglandin E2 in Rat Gastric Mucosa. *Insight Journal of Research in Pharmacy*, 1:1.
- **Mount DB., (2012).** Transport of sodium, chloride and potassium. *Brenner and Rector's The Kidney* ; 9 : 158-201.

- **Muller A., Homey B., Soto H., et al. (2001).** Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, 410(6824):50-56.
- **Munger KA., Brenner BM., Maddox DA. (2012).** The renal circulation and glomerular ultrafiltration. *Brenner and Rector's The Kidney*, 9 : 94-137.
- **Neuzillet Y., Frank L., Luccioni A., et al.(2005).** De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *ACS JOURNALS*, 103(2):251-257.
- **Nielsen S., Kwon TH., Fenton R., Praetorius J. (2012).** Anatomy of the Kidney. *Brenner and Rector's The Kidney*, 9: 31-93.
- **Omowuki O., God'swil N., 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.
- **Puig MN., Castaño SM., Ferreiro RM., Clara MV., Hernansez NM. (2016).** Effects of Oral Administration of D-002 (Beeswax Alcohols) on Histological and Functional Outcomes in a Rat Model of Antigen-Induced Arthritis: Preliminary Study. *International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine*, 5 : 60-68.
- **Qarro A., Ammani A., Bazine K., et al. (2013).** La chirurgie conservatrice dans le cancer du rein. *African Journal of Urology*, 19: 205–210.
- **Rahmani S., Belboukhari N., Cheriti A. (2016).**Evaluatio de l'activité anti-inflammatoire d'extraits Aqueux de feuilles *limoniastrum feei* (plumbaginacea). *Algerian Journal of arid environment*, 6(1) :80-86.
- **Ravelo Y., Molina V., Carbajal D., Arruzazabala MDL., Más R. et al. (2010).** Effects of single oral and topical administration of D-002 (beeswax alcohols) on xylene-induced ear edema in mice. *Latin American Journal of Pharmacy*, 29.
- **Ravelo-Calzado Y., Molina-Cuevas V., Jiménez-Despaine S., et al. (2011).** Effects of D-002 on xylene-induced oedema in ear of mice. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 42(1) : 13-16.

- **Rezaei N., Eftekhari MH., Tanideh N., et al. (2019).** Comparison of antioxidant and anti-inflammatory effects of honey and spirulina platensis with sulfasalazine and mesalazine on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Galen Medical Journal*, 8 : 1095.
- **Richard S. (2013).** Prédispositions héréditaires aux cancers du rein. Société de la néphrologie. *9eme séminaire de formation médicale continue*, 45.
- **Rubin JB., Kung AL., Klein RS. (2003).** CXCR4 Chemokine Receptor Signaling in Glial Cells of the Central Nervous System and Its Functional Relevance in Disease. *Glia*, 1.
- **Sanchez A., Allard CB., & Wilson KM. (2016).** Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Pathology and Epidemiology of Cancer*, 313–334.
- **Sands JM., Layton HE., Fenton RA. (2012).** Urine concentration and dilution. *Brenner and Rector's The Kidney*, 9 : 326-352.
- **Scott RP., Quaggin SE. (2015).** Review series: The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol* ; 209(2) : 199-210.
- **Tomita S., Ueda Y., Fujimori T. (2006).** Classification histopathologique. *Imagerie du cancer du rein Radiologie Médicale*.1-14.
- **Tortora G., Derrinckson B. (2007).** Principes d'anatomies et de physiologie. *Edition par Boeck*, 4: 1075.
- **Tortora G., Grebowski, (2001).**Principes d'anatomies et de physiologie. *Ed de boeck*, 974-983.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. Thèse de doctorat d'Etat en Physiologie animale, 33-34.
- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., et al. (2008).** Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in Algeria people. *Bulletin of the National Research Centre, Cairo, Egypte*, 33(5) : 481-493.

- **Zhao A, (2013).** Etude des petits ARNs extracellulaires pour le diagnostic de cancer du rein à cellules claires. Recherche clinique innovation technologique santé publique: recherche clinique Innovation technologique Santé publique France (Saint-Etienne) : *Université Jean Monnet*, 21.

Annexes

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

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

Résumés

Résumé

L'une des complications des inflammations est l'émergence du cancer, qui menace la vie humaine, il est donc nécessaire de prendre des anti-inflammatoires divisés en médicaments industriels et substances naturels, tels que le miel et la cire d'abeille.

L'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base du miel et de la cire a été étudié sur un modèle murin de l'inflammation *in vivo* d'arthrite expérimentale pendant 8 jours en consistant à administrer l'extrait brut du miel et de la cire 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 la cire 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 de la cire 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 du miel et de la cire sur l'inflammation chronique en comparaison avec le témoin et la référence.

Mots-clés: Inflammation, activité anti-inflammatoire, œdème, le miel et la cire.

Abstract

One of the complications of inflammations is the emergence of cancer, which threatens human life, therefore it is necessary to take anti-inflammatory drugs divided into industrial drugs and natural substances, such as honey and beeswax.

The anti-inflammatory activity of an ointment prepared on the basis of honey and wax 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 wax 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 wax that are applied topically inhibit the edema of the paw induced by formaldehyde, so there is an anti edematous activity

Although our conclusions emphasize an important role of honey and wax 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 wax on chronic inflammation in comparison with the control and the reference.

Keywords: Inflammation, anti-inflammatory activity, edema, honey and wax.

ملخص

من مضاعفات الالتهابات ظهور السرطان الذي يهدد حياة الإنسان ، لذلك من الضروري تناول الأدوية المضادة للالتهابات مقسمة إلى عقاقير صناعية ومواد طبيعية مثل العسل وشمع العسل.

تمت دراسة النشاط المضاد للالتهابات لمرهم محضر على أساس العسل والشمع على نموذج فئران للالتهاب في الجسم الحي لالتهاب المفاصل التجريبي لمدة 8 أيام ، ويتكون من إعطاء المستخلص الخام من العسل والشمع 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 الإنتفاخ عن طريق قياس قطر القدم الأيمن لكل مجموعة ، ووزن الحيوان ، ونسبة تثبيط الوذمة.

تظهر نتائجنا أن العسل والشمع اللذان يتم تطبيقهما موضعياً يثبطان إنتفاخ القدم الناتجة عن الفورمالديهايد ، لذلك هناك نشاط مضاد الإنتفاخ.

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

الكلمات الرئيسية: التهاب ، نشاط مضاد للالتهابات ، الإنتفاخ ، عسل وشمع.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Talhi moudjib abdrrahmane
Boulsina ibrahim
Reggad haithem

Cancer rénal : Etude comparative de l'effet du miel et de la cire sur l'œdème aigu des pattes de souris

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

L'une des complications des inflammations est l'émergence du cancer, qui menace la vie humaine, il est donc nécessaire de prendre des anti-inflammatoires divisés en médicaments industriels et substances naturels, tels que le miel et la cire d'abeille.

L'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base du miel et de la cire a été étudié sur un modèle murin de l'inflammation *in vivo* d'arthrite expérimentale pendant 8 jours en consistant à administrer l'extrait brut du miel et de la cire 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 la cire 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 de la cire 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 du miel et de la cire sur l'inflammation chronique en comparaison avec le témoin et la référence.

Mots-clés : Inflammation, activité anti-inflammatoire, œdème, le miel et la cire.

Laboratoire de recherche : Animalerie de l'université Des Frères Mentouri-Constantine 1

Présidente: ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadrant : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

