

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 :

**Etude de l'effet chimiopréventif des extraits aqueux de
Cuminum cyminum et *Pimpinella anisum* contre les lésions
précancéreuses induites chez le rat**

Présenté par : Kifouche Asma
Belaidi Nourhane

Le 20/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : CHETTOUM Aziz (Pr- UFMC 1).
Encadrant : RAHMOUNE Houria (MAA - UFMC 1).
Examineur : MESSAOUDI Saber (MCA - UFMC 1).

**Année universitaire
2022 - 2023**

REMERCIEMENTS

TOUT D'ABORD, NOUS REMERCIONS NOTRE DIEU LE TOUT PUISSANT DE NOUS AVOIR DONNÉ COURAGE, LA PATIENCE ET LA VOLONTÉ POUR RÉALISER CE MÉMOIRE.

NOUS EXPRIMONS D'ABORD NOS PROFONDS REMERCIEMENTS À MME **Rahmoune Houria** POUR AVOIR FAIT L'HONNEUR DE NOUS ENCADRER ET DIRIGÉ CE TRAVAIL. NOUS LA REMERCIONS SA PRÉCIEUSE AIDE, SA PATIENCE, SES CONSEILS ET DE SES FEED-BACK AINSI QUE SON SOUCI DU DÉTAIL. ET SURTOUT SON SOUTIEN.

AINSI, NOS REMERCIEMENTS SONT ADRESSÉS AUX MEMBRES DU JURY **Pr. Chettoum Aziz** ET **Dr. Messaoudi Saber** POUR L'INTÉRÊT QU'ILS ONT PORTÉ À NOTRE RECHERCHE EN ACCEPTANT D'EXAMINER NOTRE TRAVAIL ET D'ACCROÎTRE PAR LEUR PROPOSITION.

NOUS REMERCIONS ÉGALEMENT L'ÉQUIPE DE L'ANIMALERIE DU COMPLEXE CHAABET RASAS ET SPÉCIALEMENT MONSIEUR BAHRIA AL-EID.

NOUS REMERCIEMENTS PROFONDS À **Dr. Boudrasa Nabil** DE NOUS AVOIR ACCUEILLI DANS SON LABORATOIRE ET L'AIDE QU'IL NOUS A ACCORDÉ, AINSI QUE TOUTE L'ÉQUIPE DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE.

NOUS REMERCIONS ÉGALEMENT TOUTES LES PERSONNES DE NOTRE ENTOURAGE QUI ONT PARTICIPÉ À LA CONCRÉTISATION DE CE MÉMOIRE.

MERCI BEAUCOUP À TOUS....



DÉDICACE

LA FAMILLE D'ABORD... ET AVANT TOUT

À MON HOMME PRÉFÉRÉ, À L'HOMME QUI M'A DONNÉ LE CIEL SI JE DEMANDE UNE ÉTOILE, MON HÉROS, MON SOUTIEN ET MES ESPOIRS, MON PÈRE ADORÉ **Ali**.

À MA CHÈRE MÈRE, **Ouarda Hammadi** MA SOURCE DE TENDRESSE ET DE BONHEUR, GRÂCE À VOUS JE SUIS LÀ AUJOURD'HUI, QUE DIEU VOUS PROTÈGE ET QUE VOUS SOYÉZ TOUJOURS EN BONNE SANTÉ.

À MA GRANDE SŒUR **Amina**, TU AS TOUJOURS ÉTÉ TRÈS PROTECTRICE ENVERS NOUS, ET JE SAIS QUE J'AI TOUJOURS PU COMPTER SUR TOI, MERCI POUR VOS SACRIFICES.

À MA SŒUR EXCEPTIONNELLE **Safya**, TU AS ÉTÉ UN VRAI SOUTIEN, JE SUIS FIÈRE DE LA PERSONNE QUE TU ES.

À MES FRÈRES **Riad** ET **Mahfoud**, MERCI D'ÊTRE TOUJOURS LÀ AVEC VOS ENCOURAGEMENTS.

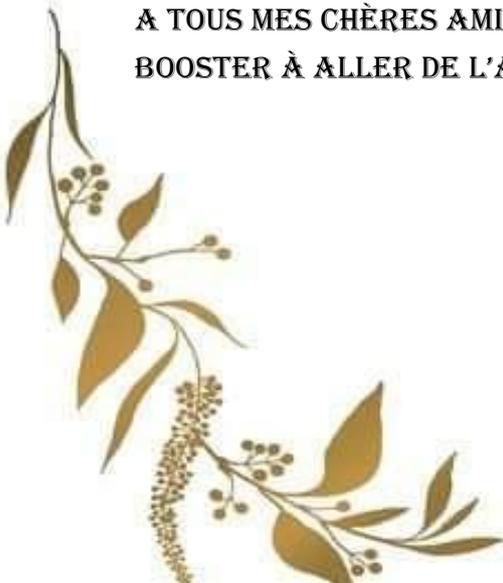
À MA SŒUR MARGINALISÉ **Assia**.

POUR LES PETITS ENFANTS, **Anfel, Anes, Arwa, Djinan et Alaa El-Rahmane**.

JE N'AI JAMAIS VU DANS MA VIE UN AMOUR COMME CELUI QUE J'AI VU DE MA FAMILLE, QUELLE QUE SOIT LA DIRECTION QU'ILS PRENNENT C'EST TOUJOURS CHARGÉ D'AMOUR, CHAQUE JOUR, LA CONFIANCE EN EUX AUGMENTE DE PLUS EN PLUS, ET CHAQUE SITUATION M'ASSURE QUE LA SEULE FORCE DE L'HOMME, C'EST SA FAMILLE.

À MADAME **Rahmoune** QU' ILS OFFRENT TOUJOURS LEURS SACRIFICES AVANT TOUT.

À TOUS MES CHÈRES AMIES QUI ONT TOUJOURS ÉTÉ LÀ POUR ME SOUTENIR ET ME BOOSTER À ALLER DE L'AVANT.



ASMA



DÉDICACE

JE REMERCIE TOUT D'ABORD DIEU LE TOUT PUISSANT ET MISÉRICORDIEUX QUI M'A DONNÉ LA PATIENCE ET LA FORCE POUR RÉALISER MON RÊVE.

À MON PÈRE **Kamel**, MES MOTS NE PEUVENT PAS TE REMERCIER; QUI M'APPRIÉ LE SENS DE LA PERSÉVÉRANCE TOUT AU LONG DE MES ÉTUDES, POUR SON SACRIFICE SES CONSEILS ET SES ENCOURAGEMENTS. QU'ALLAH LE TOUT PUISSANT TE PRÉSERVE, T'ACCORDE SANTÉ, BONHEUR ET TE PROTÈGE DE TOUT MAL.

À MON MÈRE **Abla**, MERCI MAMAN POUR TOUT CE QUE TU AS FAIT POUR MOI, SANS TOI, JE NE SERAIS PAS LÀ. QUE DIEU TE PROTÈGE ET T'ACCORDE SANTÉ ET LONGUE VIE TU M'AS TOUJOURS SOUTENUE.

À MON CHÈRE SŒUR **Doha**, LE FUTUR MÉDECIN QUI EST PRÉSENT DANS TOUS MES MOMENTS D'EXAMENS PAR SON SOUTIEN MORAL, MERCI DE M'AIDER DANS MON TRAVAIL.

À MON CHER FIANCÉ, QUI M'AS BEAUCOUP ENCOURAGÉE TOUT AU LONG DE CE TRAVAIL. MERCI D'AVOIR MONTRÉ BEAUCOUP DE PATIENCE AVEC MOI DURANT LES MOMENTS LES PLUS STRESSANTS, MERCI POUR TA FIDÉLITÉ ET TA GENTILLESSE.

À MES ADORABLES SŒURS, **Rayyene**, ET **Tasnime** ET À MA PETITE SŒUR **Sadja** VOUS ÉTIEZ TOUJOURS À MES CÔTÉS, QUE DIEU VOUS GARDE, VOUS PROTÈGE ET VOUS OFFRE UNE VIE PLEINE DE BONHEUR.

À MON GRANDE MÈRE **Zainab** PRIÈRES M'ONT TOUJOURS ACCOMPAGNÉ QUE TON ENCOURAGEMENT QUE DIEU TE PRÊTE LONGUE VIE.

À MON TENTE **Nacira**, MERCI POUR SON SOUTIEN MORAL.

À MON ENCADREUR MADAME **Rahmoune Houria** QUI MÉRITE TOUT MON RESPECT ET TRIBUT.

À TOUS CEUX QUE J'AIME.

MERCI !...

NOURHANE



Liste des Abréviations

- ✧ **ADN**: Acide désoxyribonucléique.
- ✧ **APC**: Adenomatous polyposis coli.
- ✧ **BRAF**: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B
- ✧ **CCR**: Cancer colorectal
- ✧ **CIMP**: CpG Island Methylation Phenotype.
- ✧ **CIN**: Chromosomal instability
- ✧ **CpG**: Cytosine–phosphate–guanine.
- ✧ **FCA**: Foyers de cryptes aberrants
- ✧ **HNPCC**: Hereditary non- polyposisMMR
- ✧ **KRAS**: Kirsten Rat Sarcom.
- ✧ **LPS**: lipopolysaccharide
- ✧ **MAPk**: mitogen-activated protein kinas
- ✧ **MLH1**:MutL homolog 1
- ✧ **MSI** : Microsatellite instability.
- ✧ **NF- κ b**: Nuclear Factor Kappa Beta
- ✧ **p16**:cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
- ✧ **PAF**: Polypose Adénomateuse Familiale.
- ✧ **PI3K**: phosphatidylinositol-3 kinase
- ✧ **ROS**: reactive oxygen species
- ✧ **TDM**: Therapeutic drug monitoring
- ✧ **TNM**: tumor, nodes, metastases
- ✧ **TP53**: Tumor protein 53

Liste des Tableaux

Tableau 1: Répartition des lots et de différents traitement	29
Tableau 2: Variation du poids corporel (g) initial et final des rats témoins et traités après 6 semaines de traitement.....	34

Liste des Figures

Figure 1: Organisation du système digestif humain et glande annexes	4
Figure 2: Présentation schématique du gros intestin.....	6
Figure 3: Différentes couche de paroi du colon.....	7
Figure 4: Séquence d'évolution d'un adénome en cancer	10
Figure 5: Les stades de développement du cancer colorectal.....	13
Figure 6: Coupes histologique d'FAC légèrement et moyennement dysplasiques.....	14
Figure 7: vue d'une coupe histologique au microscope optique x 100 d'un adénocarcinome colique après coloration HES	15
Figure 8: Développement de cancer colorectal	16
Figure 9: Différentes parties de planes de <i>C.cuminum</i>	20
Figure 10: Plante et graines de <i>Pimpinella anisum</i>	24
Figure 11: Préparation de l'extrait aqueux sec.....	27
Figure12: (A) Adiminstration de l'extrait par gavage aux rats d'lots (3,4et5).....	30
(B) I nection intra péritonéale de DMH aux rates des lots (2,3, 4 et 5).....	30
Figure 13 : Mise en évidence des colons après anesthésie dissection des rates.....	31
Figure 14: Prélèvement de colon et fixation dans le formol a 10%.....	31
Figure 15: Coloration des fragments du colon.....	32
Figure 16: Photographies se muqueuses colique avant et après coloration.....	33
Figure 17: Effet l'extrait aqueux de <i>Cuminum Cyminum</i> et <i>Pimpinella anisum</i> sur le nombre total des FCA chez les rats traités par le carcinogène.....	35
Figure 18: Effet l'extrait aqueux de <i>Cuminum Cyminum</i> et <i>Pimpinella anisum</i> sur la multiplicité des FCA induite par la carcinogène	36
Figure 19: Réparation des foyers de cryptes aberrantes dans le colon proximal ,moyen et distal chez les rats traités par la carcinogène et l'extrait de <i>Cuminum Cyminum</i> et <i>Pimpinella anisum</i>	37

Figures 20: Vue microscopique des muqueuses colique des rats témoins et rats présentant des lésions précancéreuses , colorés par le bleu méthylène (G×10).....38

Tables des matières

Sommaire

Abréviation

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION1

Partie théorique

Chapitre 01 : Anatomie, Histologie et physiologie du tube digestif

1. Généralité sur le tube digestif	3
1.1 Organes du système digestif	3
1.2 Glandes digestives annexes	3
1.3 Aspect Anatomique	4
1.3.1 Définition.....	4
1.3.2 Anatomie du colon.....	5
1.4 Histologie	6
1.4.1 La muqueuse.....	7
1.4.2 Sous muqueuse.....	7
1.4.3 Musculeuse.....	7
1.4.4 Séreuse.....	8
1.5 Physiologie.....	8

Chapitre 02 : Cancer colique

1. Définitions.....	9
1.1 Le cancer.....	9
1.2 Le cancer colorectal.....	9
2. Epidémiologie.....	10
1.1 Dans le monde.....	10
1.2 Dans l'algerie.....	10
3. Facteurs de risque.....	11

4. Carcinogénèse colorectale.....	12
4.1 Les différents stades du cancer colorectal.....	12
4.2 Histoire naturelle du cancer colorectal.....	13
4.2.1 Foyer des cryptes aberrantes.....	13
4.2.2 Les adénomes.....	14
4.2.3 Les polypes.....	15
4.3 Aspect morphologique et développement du cancer colorectal.....	15
4.4 Les mécanismes moléculaires.....	16
4.4.1 L'instabilité chromosomique (CIN).....	16
4.4.2 L'instabilité des microsatellites (MSI).....	17
4.4.3 Phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP).....	17
5. Prévention.....	17
5.1 Prévention primaire.....	17
5.2 Prévention secondaire.....	18

Chapitre 03 : *Cuminum Cyminum* et *Pimpinella Anisum*

I Cuminum cyminum

1. Présentation de la plante <i>Cuminum Cyminum</i>	19
1.1 Distribution géographique de la plante	19
1.2 Description botanique de <i>Cuminum Cyminum</i>	19
1.3 Composition chimique	20
1.4 Position systématique	20
1.5 Les données thérapeutiques	21
1.5.1 Activité Gastro- intestinale	21
1.5.2 Activité antioxydant	21
1.5.3 Activité immunomodulatrice.....	21
1.5.4 Activité antimicrobienne	21
1.5.5 Activité anti-inflammatoire	21
1.5.6 Activité antidiabétique	22

II. *Pimpinella Anisium*

1. Présentation de la plante <i>Pimpinella Anisum</i> (Anis vert)	23
1.1 Distribution géographique de la plante.....	23
1.2 Description botanique.....	23
1.3 Composition chimique.....	24
1.4 Position systématique	24
1.5 Les données thérapeutique.....	25
1.5.1 Activité Gastro-intestinale.....	25
1.5.2 Activité antioxydant et antimicrobienne.....	25

Partie Pratique

1. Matériels et méthodes.....	26
1.1 Matériels biologiques et conditions d'élevage.....	26
1.2 Matériel végétal.....	26
2. Méthodes	26
2.1 Préparation de traitement (l'extrait aqueux sec).....	26
2.2 Application des traitements.....	27
3. Dissection et prélèvement des organes.....	30
4. Coloration et lecture des lésions.....	32
5. Critères de sélection des par rapport aux cryptes normales.....	32
Résultats	34
Discussion	39
Conclusion	42

Références Bibliographiques

Résumé

INTRODUCTION

Introduction

le Cancer colorectal (CCR) reste un problème majeur de santé publique (**Irfan et al., 2006**). Il est l'une des principales causes de mortalité par cancer dans le monde occidental. Il est caractérisé par une croissance cellulaire incontrôlée au niveau du colon et de rectum (**kuhnowski et Bauters, 2005**).

Il occupe le second rang des affections malignes en termes d'incidence et de mortalité dans les pays riches (Amérique du Nord, Nouvelle Zélande, Australie, Europe). Il est plus rare en Amérique du Sud, en Asie à l'exception du Japon, et spécifiquement en Afrique (la race noire) (**Mallem, 2010**).

En Algérie, le cancer colorectal est au deuxième rang, pour les deux sexes. Chez l'homme, la prévalence est de 1180 cas soit 7,1% après le cancer du poumon. Chez la femme, la prévalence a été de 1082 soit 7,1% après le cancer du sein et du col utérin (**Boundedjar et Smaili, 2012**).

Il existe une nette augmentation qui est de l'ordre de 7% chaque année et qui est liée au changement du mode alimentaire ainsi qu'à d'autres facteurs de risques dont l'hérédité, l'âge, les polypes hyperplasiques ou inflammatoires, le tabac, l'alcool et d'autres facteurs environnementaux (**Aleksandrova et al., 2014**). La plupart des CCR apparaissent après l'âge de 60 ans (**Cheng et al., 2019**).

Les médicaments à base de produits naturels, en particulier, les médicaments à base de plantes représentaient environ 60 à 80 % de tous les médicaments utilisés en 1990 (**Lee,2010**);(**Li et Vederas,2009**).

Par ailleurs, les fruits, les légumes et les épices contiennent une grande variété de composés photochimiques qui peuvent offrir une protection contre le cancer du côlon. De nombreuses plantes médicinales ont été utilisées sans effets secondaires et les composés photochimiques qui en sont dérivés présentent des propriétés anticancéreuses. (**Key et al.,2004**)

Actuellement, les plantes aromatiques et les produits à base de plantes ont été utilisés dans le monde entier comme additifs naturels à des fins médicinales parce qu'ils ont été acceptés par les consommateurs comme additifs naturels (**Toghyani et al., 2010**);(**Ghalamkari et al., 2012**) . Diverses activités biologiques telles que des propriétés antioxydantes (**Nanekarani et al., 2012**);(**Giannenas et al., 2005**), immunostimulatrices (**Florou-Paneri., 2006**), ou antimicrobiennes (**Landy et al., 2011**) ont été identifiées chez ces plantes. Dans ce contexte, nous avons choisi deux espèces de plantes aromatiques, le *Cuminum Cyminum L* et *Pimpinella Anisum L* qui sont utilisés pour traiter les troubles gastro-intestinaux (**Botsoglou et al., 2010**).

En général, la plupart des médicaments sont issus des plantes par l'extraction de la partie utilisée (racine, feuille...) et contenant le ou les principes actifs. L'extrait est ensuite purifié par plusieurs techniques et protocoles pour obtenir un principe actif isolé (**Sabine, 2012**).

Introduction

L'objectif de cette étude consiste à induire chimiquement, sur un modèle expérimental animal des lésions précancéreuses par un carcinogène spécifique et de tester l'effet chimiopréventif de l'extrait aqueux sec de *Cuminum Cyminum* et *Pimpinella Anisum* ainsi que le mélange de ces deux plantes.

Ce travail est divisé en trois parties :

La première partie comporte une synthèse bibliographique qui inclut l'anatomie, l'histologie et la physiologie du colon, une présentation générale sur le cancer colique et une description générale des plantes *Cuminum Cyminum* et *Pimpinella Anisum*.

La deuxième partie du travail est expérimentale comprend les matériels et les méthodes adoptés dans ce travail.

La troisième partie est consacrée à la présentation et la discussion de l'ensemble des résultats obtenus. Enfin, le manuscrit est terminé par une conclusion générale qui résumera l'ensemble de ces résultats.

PARTIE THÉORIQUE

***CHAPITRE 01 : ANATOMIE,
HISTOLOGIE ET
PHYSIOLOGIE DU TUBE
DIGESTIF***

I. Généralité sur le tube digestif

Le tube digestif est un tube creux qui s'étend de la cavité buccale à l'anus (**Kohler, 2010**). Il est impliqué principalement dans la digestion des aliments, l'absorption des produits de la digestion et les liquides intégrés, et la réabsorption des liquides sécrétés (**Stevens et Lowe, 2006**). (**Figure 01**)

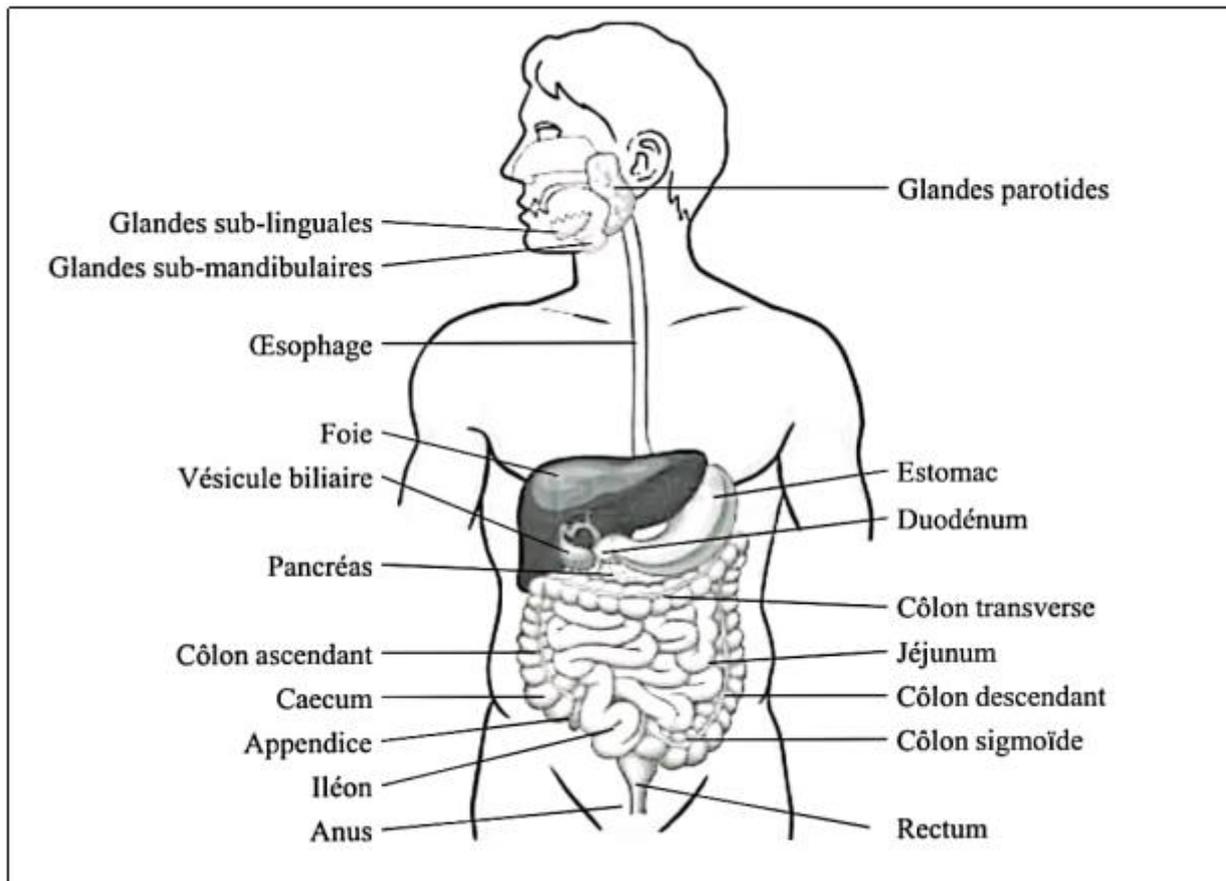
Le tube digestif est composé de plusieurs parties :

1.1 Organes du système digestif

- ✧ La bouche
- ✧ Le pharynx
- ✧ L'œsophage
- ✧ L'estomac
- ✧ L'intestin grêle
- ✧ Le gros intestin
- ✧ L'anus

1.2 Glandes digestives annexes

- ✧ Les glandes salivaires
- ✧ Le foie et la vésicule biliaire
- ✧ Le pancréas



Figures 01: Organisation du système digestif humain et des glandes annexes (Sherwood, 2006).

1.3 Aspect Anatomique

1.3.1 Définition

Le gros intestin, également appelé colon, fait suite au jéjunum-iléon pour se terminer à l'anus. Il mesure 1,50 m et 7 cm de diamètre à droite et 3cm à gauche (Pebret, 2003), il a pour rôle de former et stocker les fèces (Canu *et al.*, 2021).

1.3.2 Anatomie du colon

Au plan anatomique, il est divisé en 7 segments successifs (**Figure 02**)

- ✧ **Le cæcum:** segment initial du côlon auquel est appendu l'appendice, est situé en dessous de l'abouchement iléal, normalement en fosse iliaque droite. Cependant les variations de position sont fréquentes : situation basse (pelvienne), situation haute (épigastrique, sous hépatique, lombaire droite), ou à gauche exceptionnellement. Ces variations de position du cæcum déterminent celles de l'appendice (**Rouvière et Delmas, 2002**).
- ✧ **Côlon sigmoïde:** Aussi appelé côlon pelvien, le côlon sigmoïde est la partie du côlon située entre la fosse iliaque gauche de l'abdomen et le petit bassin.
- ✧ **Côlon transverse :** Le colon transverse s'étend de droite à gauche de la cavité abdominale, du colon ascendant au colon descendant.
- ✧ **Côlon ascendant :** Le côlon ascendant est la première partie du côlon qui s'étend du caecum à l'angle colique droit. Il s'agit du segment du côlon le plus volumineux.
- ✧ **Côlon droit :** Également appelé côlon ascendant, il est situé sur le côté droit du corps.
- ✧ **Côlon gauche :** Aussi appelé côlon descendant, il longe le côté gauche du corps (**Giorgetta, 2019**).

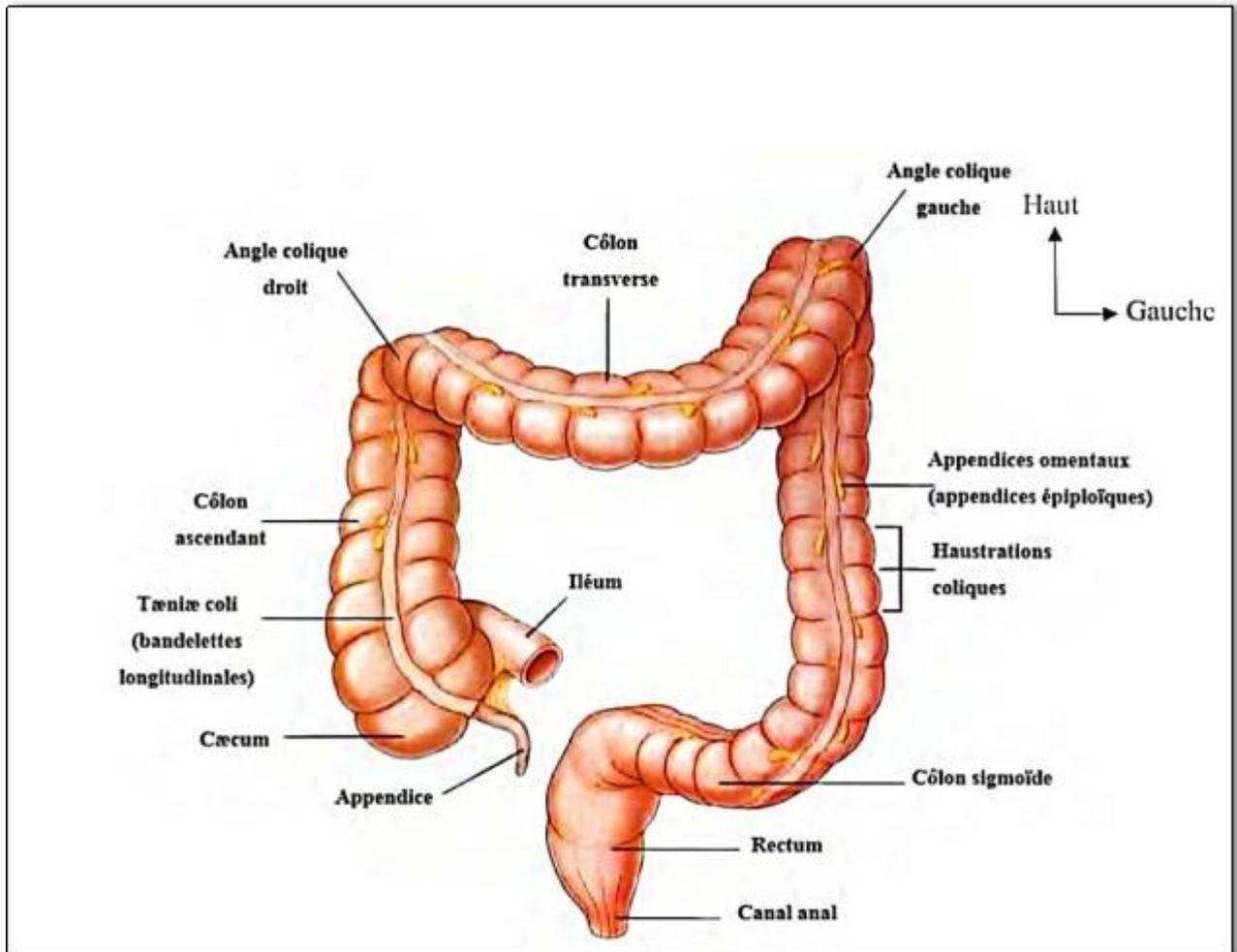


Figure 02: Présentation schématique du gros intestin (Drake *et al*, 2006).

1.4 Histologie du colon

La paroi du colon comprend les quatre couches fondamentales présentes dans les autres organes creux du tube digestif. Ces couches sont de l'intérieur vers l'extérieur: la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (**Figure 03**).

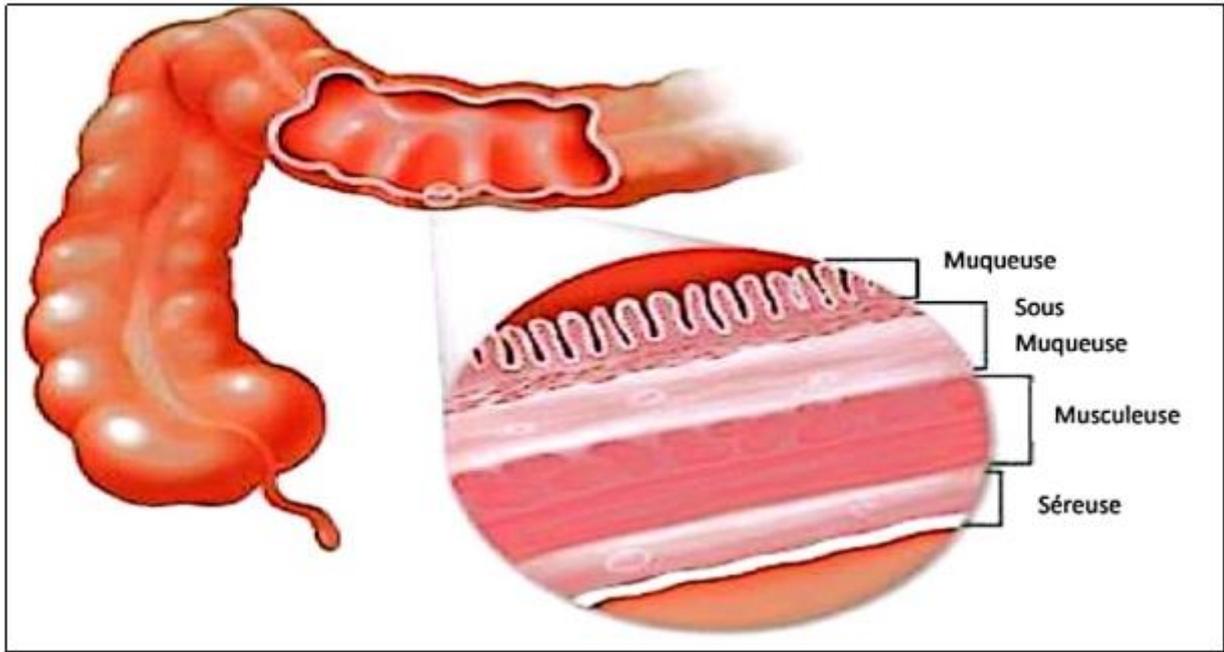


Figure 03: Différentes couches de la paroi du colon (Welsh et Dhem, 2004)

1.4.1 Muqueuse

Elle se caractérise par l'absence de valvule connivente et de villosité (Dadoune *et al.*, 1990). C'est la couche la plus interne, et constituée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine en glandes ou cryptes de Lieberkuhn et d'un tissu conjonctif sous-jacent très lâche, riche en tissu lymphoïdes, le chorion. Les types cellulaires qui présentent dans les glandes de Lieberkuhn sont: les cellules caliciformes qui sécrètent le mucus intestinal, les cellules absorbantes et cellules souches qui permettent le renouvellement cellulaire. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin.

1.4.2 Sous muqueuse

La sous muqueuse est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Welsh et Dhem, 2004).

1.4.3 Musculeuse

Cette tunique comporte deux couches : l'une est formée de cellules musculaires lisses circulaires, l'autre est constituée de cellules musculaires lisses longitudinales (Furness et Costa, 1987).

1.4.4 Séreuse

La séreuse, appelée aussi adventice forme la couche tissulaire la plus externe du colon. C'est une membrane très fine sécrétant un liquide aqueux, facilitant son glissement contre les organes présents dans l'abdomen (**Welsh et Dhem, 2004**).

1.5 Physiologie du gros intestin

Le gros intestin possède au premier chef, des fonctions de motricité, mais il reste encore impliqué dans les fonctions digestives (absorption, sécrétion, dégradation des aliments).

- ✧ **Fonction de motricité:** consiste surtout dans le stockage et le brassage des matières alimentaires et se traduisent par des mouvements de contraction segmentaire aidant à la transformation finale des fèces.
- ✧ **Absorption:** il s'agit principalement de la réabsorption d'eau.
- ✧ **Sécrétion:** la sécrétion exocrine concerne le mucus des cellules caliciformes qui permet la protection de la muqueuse vis-a-vis de matières fécales qui deviennent de plus en plus solides.
- ✧ **Digestion:** la dégradation des matières alimentaires ayant échappées à l'absorption intestinale est assurée par la flore bactérienne du côlon (**Dadoune et al., 1990**).

CHAPITRE 02 :
CANCER COLIQUE

1. Définitions

1.1 Le cancer

Le terme de « cancer » recouvre un large éventail de maladies différentes qui présentent néanmoins certaines caractéristiques communes :

- ✧ Les cellules normales se développent de manière incontrôlable. Ils se multiplient et se transforment en cellules cancéreuses.
- ✧ Les cellules cancéreuses envahissent les tissus sains. Ils le compriment et le détruisent.
- ✧ Certaines de ces cellules peuvent se détacher de leur emplacement d'origine et former des foyers secondaires dans d'autres parties du corps : les métastases (**Jenny, 2015**).

1.2 Le cancer colorectal

Le CCR est une tumeur maligne qui se développe dans les cellules glandulaires et s'intègre dans la paroi du côlon ou du rectum. En effet, c'est un cancer du gros intestin (**Belov *et al.*, 2016**).

Le cancer du côlon est l'ensemble des proliférations maligne développées en un point quelconque du colon (**Kbsraoui, 1998**).

Le CCR représente le 3^e cancer chez l'homme et le 2^e chez la femme en termes d'incidence dans le monde (**Bruneau *et al.*, 2018**). Il est causé par la croissance anormale des cellules épithéliales qui composent la muqueuse du côlon ou du rectum. Ces petites excroissances appelées polypes peuvent se développer et devenir cancéreuses. Le cancer qui se développe dans les cellules glandulaires est appelé adénocarcinome. La plupart des CCRs (environ 96 %) sont des adénocarcinomes (**Shanmugam *et al.*, 2015**). (**Figure 04**)



Figure 04 : Séquence d'évolution d'un adénome en cancer (Gramout *et al.*, 2012)

2. Epidémiologie

2.1 Dans le monde

Selon GLOBOCAN, l'épidémie mondiale de cancer colorectal en 2020 est estimée à 19,3 millions de nouveaux cas et 10 millions de décès par cancer dans le monde. L'incidence et la mortalité du CCR varient considérablement d'un pays à l'autre car elles sont liées à la situation socio-économique du pays. Ces nouveaux cas et décès sont plus élevés dans les zones à revenu élevé et inférieurs dans les prestations. Le nombre d'hommes bénéficiant d'un résultat augmente au milieu du taux de croissance de la concentration (45,94%) et de la mortalité(49,37%). Les pays à revenu élevé ont moins de cas (42,43%) que les pays à revenu moyen supérieur ; toutefois, le nombre de décès était beaucoup plus faible (36,40%), probablement en raison d'une meilleure infrastructure de traitement. Les pays à revenu élevé et à revenu intermédiaire supérieur couvraient respectivement plus de 88 et 85% des cas et des décès (Hossain *et al.*, 2022).

2.2 Dans l'algerie

En Algérie, le CCR devient le premier cancer digestif chez les deux sexes, surclassant cancer de l'estomac. par rapport aux pays développés, l'incidence des CCR reste faible, en dépit du fait qu'elle est en constante augmentation. et compte parmi les cancers les plus fréquents, occupant ainsi la troisième place de l'ensemble des cancers (Abess *et al.*, 2018).

3. Facteurs de risque

Certains facteurs augmentent le risque de développer la maladie, Il s'agit notamment:

- ✧ **L'âge** : la maladie survient majoritairement chez les gens plus âgés, dans 90% des cas chez les personnes de plus de 50 ans.
- ✧ **Polypes du côlon** : Polypes adénomateux sont les précurseurs du cancer dans 95% des cas. (Chen *et al.*, 2012)
- ✧ **Antécédents de cancer** : Les personnes qui ont déjà été diagnostiquées et traitées pour un cancer du côlon sont plus à risque que les autres de développer un cancer du côlon à l'avenir.
- ✧ **Hérédité** :
 - ✓ Antécédents familiaux de cancer du côlon.
 - ✓ La polypose adénomateuse familiale (PAF) comporte un risque de développer un CCR est proche de 100 %.
 - ✓ Le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) ou syndrome de Lynch.
 - ✓ Le syndrome de Gardner.
- ✧ **Le tabagisme** : Les fumeurs sont plus susceptibles de mourir d'un cancer colorectal que les non-fumeurs.
- ✧ **L'alimentation** : Des études montrent qu'une alimentation riche en viande rouge et pauvre en fruits frais, en légumes, en volaille et en poisson augmente le risque de cancer colorectal.
- ✧ **Les virus** : L'exposition à certains virus (tels que des souches particulières du papillomavirus humain) peut être associée au cancer colorectal.
- ✧ **Maladie inflammatoire de l'intestin** : Environ 1 pour 100 des patients atteints de cancer colorectal ont des antécédents de colite ulcéreuse chronique. Les patients atteints de colite ulcéreuse et de la maladie de Crohn colorectale présentent un risque de cancer colorectal. Toutefois, la maladie de Crohn colorectale présente un risque plus élevé de CCR que la colite ulcéreuse.
- ✧ **Les facteurs environnementaux** : Les pays industrialisés présentent un risque relativement plus élevé que les pays moins développés qui ont traditionnellement une alimentation riche en fibres et pauvre en graisses.
- ✧ **L'alcool** : La consommation d'alcool, en particulier la consommation excessive, peut être un facteur de risque. (Bhargavi *et al.*, 2020).

4. Cancérogenèse colorectale

La carcinogénèse regroupe l'ensemble des mécanismes qui conduisent une cellule normale à devenir cancéreuse. **(Rajagopalan, 2004)**.

4.1 Les différents stades du cancer colorectal

Selon « American Joint Committee on Cancer », le stade du cancer est identifié selon la classification « Tumor, Nodes, Metastasis » (TNM) soit « tumeur, ganglions lymphatiques, métastases » . Cette classification est basé sur l'évaluation de la taille de la tumeur, la profondeur de la tumeur, de l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, du nombre de ganglions atteints, et de la présence ou non de métastases. Au cours du diagnostic, le stade des CCRs est généralement exprimé par un chiffre allant de 0 à 4 :

Stade 0: la tumeur est très superficielle, elle n'envahit pas la sous-muqueuse, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastases à distance.

Stade I: la tumeur envahit la sous-muqueuse ou la couche musculaire (musculeuse) de la paroi du côlon, les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints et il n'y a pas de métastase à distance.

Stade II: les cellules cancéreuses ont traversé plusieurs couches de la paroi du côlon, mais aucun ganglion n'est atteint et il n'y a pas de métastase.

Stade III: les cellules cancéreuses ont atteint les ganglions lymphatiques proches de la tumeur.

Stade IV: le cancer s'est propagé au-delà du côlon, les métastases se sont formées au niveau du foie ou des poumons. **(Bosman *et al.*, 2010) ; (Brierley *et al.*, 2017). (figure05)**

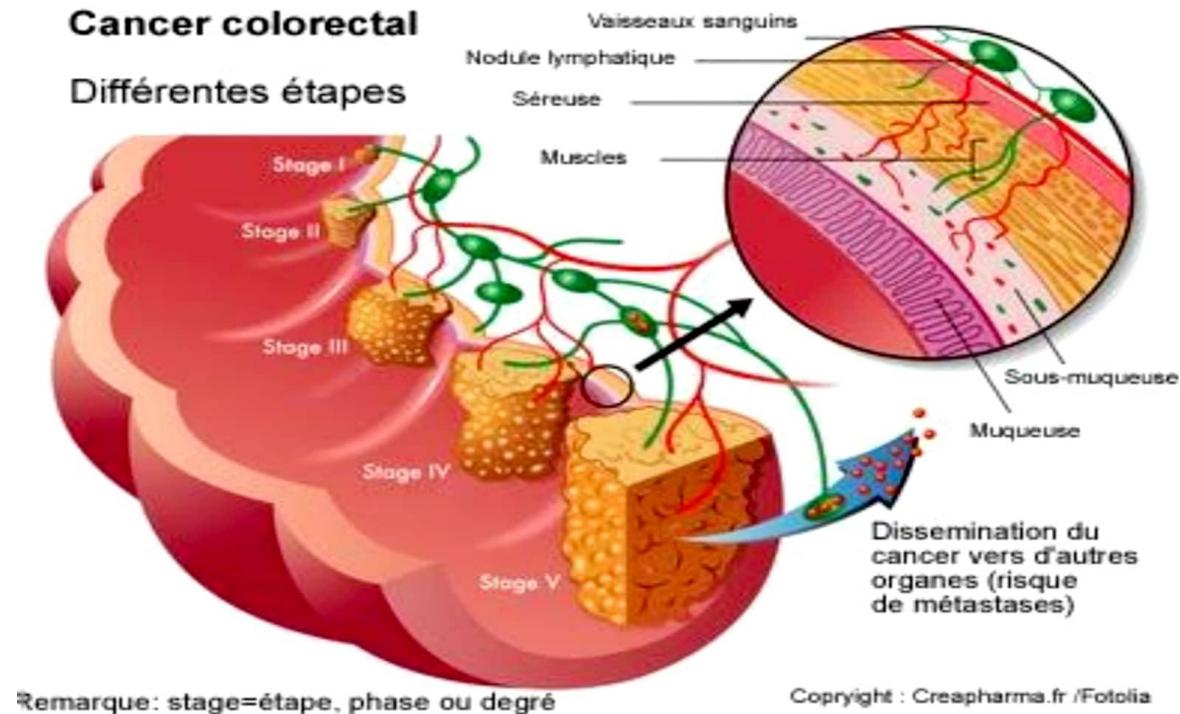


Figure 05: Les stades de développement du cancer colorectal (Eichtenberger, 2016).

4.2 Histoire naturelle du cancer colorectal

L'histoire naturelle du cancer colorectal est maintenant connue : la plupart de cancer colorectal résulte de la déformation de lésions préexistantes, de tumeur polypes épithéliale bénigne adénomateuse (Benhamiche, 1998).

4.2.1 Foyer des cryptes aberrantes

Le foyer de crypte aberrante (FCA) est la première anomalie décelable au sein de la muqueuse colique (Escobar-Paramo, 2004). La crypte aberrante représente sans doute la lésion la plus discrète et la plus difficile à identifier, du fait de sa très petite taille (Shpitz *et al.*, 1998). Elle est de plus en plus considérée comme un état précurseur initial de la transformation maligne.(Nucci *et al.*, 1997). Selon des critères histologiques et génétiques, les FCA peuvent être classer en trois catégories:

- ❖ **Les FCA typiques** : la seule différence avec les cryptes saines est leur aspect morphologique différent : diamètre 1.5 fois plus grand, lumière allongée, coloration plus foncée. Cette catégorie représente la majorité des FCA, même dans les carcinomes.
- ❖ **Les FCA hyperplasiques** : ils ressemblent aux polypes hyperplasiques. Leur lumière est dentelée et l'on distingue un épithélium prolifératif dans la partie basale de la crypte. Les cellules à mucus

sont dilatées. On retrouve ces FCA, ainsi que des FCA typiques, chez les patients atteints de formes sporadiques de cancer du côlon (HNPCC).

- ✧ **Les FCA adénomateux** : ici les cryptes apparaissent plus hautes et les cellules qui les composent sont allongées. On ne voit pratiquement plus de mucus intracellulaire, mais un cytoplasme basophile qui prend une grande place. Les patients de familles à FAP souffrant de polypes adénomateux présentent ce type d'FCA en majorité (Fenoglio-Preiser *et al.*, 1999). (Figure 06)

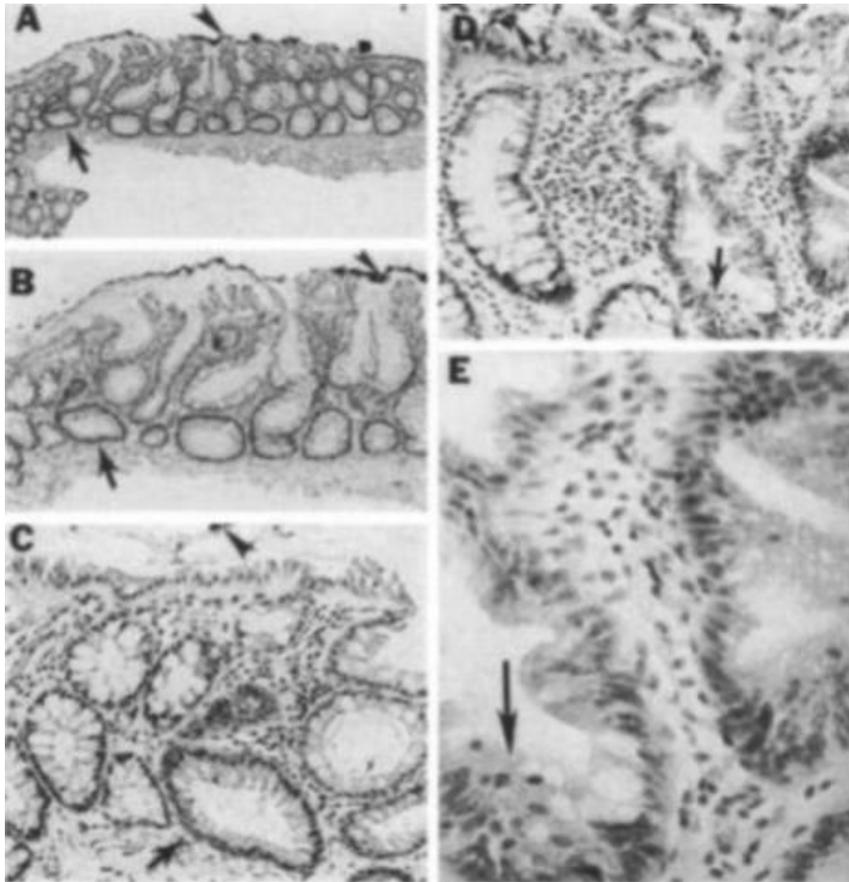


Figure 06: Coupes histologiques d'FCA légèrement et moyennement dysplasiques.

Têtes de flèches : ACF observés au microscope optique avec les grossissements Ax34, Bx65, C et Dx165 et Ex260 (Siu *et al.*, 1997)

4.2.2 Les adénomes

Les adénomes sont des lésions néoplasiques, c'est-à-dire qu'elles réalisent une croissance avec perte du contrôle de la prolifération cellulaire. Comme telles, il faut les distinguer des polypes non néoplasiques, dans lesquels il y a toujours persistance des mécanismes de contrôle de la prolifération cellulaire. Cette distinction est essentielle, car c'est à partir des adénomes que les théories

pathogénétiques actuelles font naître la majorité des CCR, à travers la séquence adénome-carcinome désormais classique (Kinzler *et al.*, 1996). (Figure07)

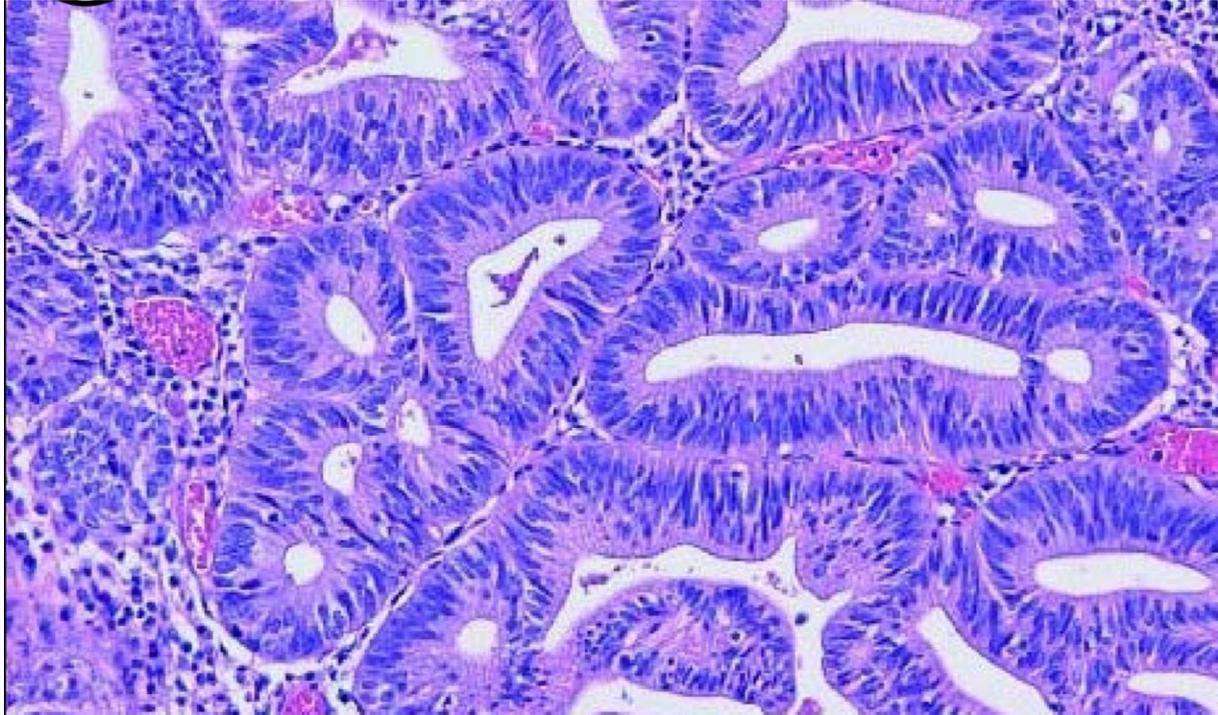


Figure 07: vue d'une coupe histologique au microscope optique x 100 d'un adénocarcinome colique après coloration HES (Buc, 2012).

4.2.3 Les polypes

Les polypes les plus communs (90% des tumeurs) sont dus à une hyperplasie de l'épithélium des cryptes. Ils apparaissent comme de petites excroissances de 1 à 5 mm de diamètre formant une protubérance dans la lumière digestive. Ces polypes sont, la plupart du temps, incapables d'évoluer en carcinome.

Par contre, deux autres types de polypes: les polypes adénomateux et les polypes vilieux, sont considérés comme des précurseurs de tumeurs malignes.

4.3 Aspect morphologique et développement du cancer colorectal

Le cancer colorectal se développe en quatre étapes principales : initiation, promotion, progression et métastases (Pitot, 1993). En bref:

L'initiation: implique des dommages génétiques irréversibles aux cellules cibles qui permettent aux transformations néoplasiques de se produire.

La phase de promotion: Les cellules initiées la prolifération, induisant une croissance anormale.

La phase de progression: par l'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques, les cellules tumorales bénignes se transforment en cellules cancéreuses malignes et acquièrent des caractéristiques agressives et un potentiel métastatique.

La métastase: marquée par la propagation des cellules cancéreuses de l'organe primaire à d'autres organes ou tissus par le biais de la circulation sanguine ou du système lymphatique.

La durée de chaque phase est difficile à estimer, mais ces mécanismes prennent généralement beaucoup de temps et des décennies peuvent être nécessaires pour que toutes les étapes soient franchies dans le cas du cancer colorectal (Carethers *et al.*, 2015). (figure 08)

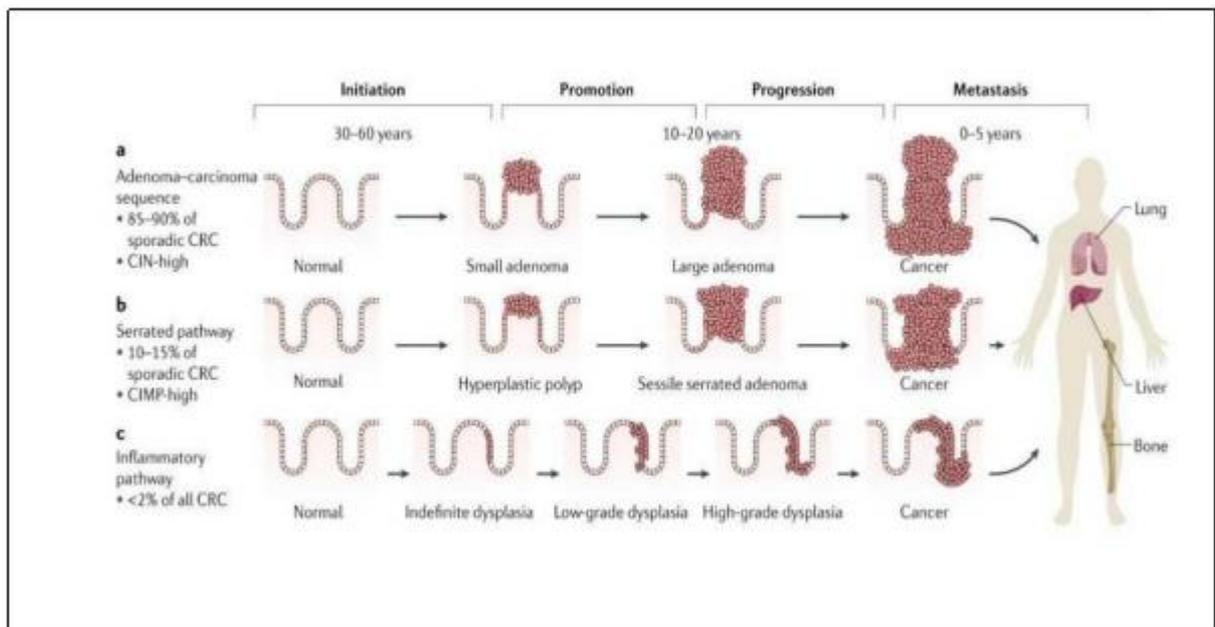


Figure 08: Développement de cancer colorectal (Stone *et al.*, 2010).

4.4 Les mécanismes moléculaires

Actuellement, trois mécanismes pathogènes ont été identifiés dans le passage du côlon normal au cancer colorectal : L'instabilité chromosomique (CIN), l'instabilité des microsatellites (MSI) et le phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP). Ces séquences impliquent la progression des cellules épithéliales normales du côlon vers des foyers de cryptes aberrantes, suivis de polypes précoces et avancés avec une progression ultérieure vers un cancer précoce . puis à un cancer avancé.

4.4.1 La voie de l'instabilité chromosomique (CIN)

L'instabilité chromosomique (CIN) est la voie classique, elle représente 80 à 85 % de tous les cas de CCR. Elle se caractérise par des disparités dans le nombre de chromosomes, conduisant ainsi à

une perte d'hétérozygotie. (Pino *et al.*, 2010) Plusieurs mécanismes sont impliqués dans ce processus, tels que les altérations de la ségrégation des chromosomes, le dysfonctionnement des télomères et la réponse aux dommages de l'ADN, affectant des gènes cruciaux tels que APC, KRAS, PI3K et TP53 ... entre autres. Les mutations de l'APC entraînent une translocation nucléaire de la β -caténine, ce qui favorise la tumorigenèse et l'invasion. D'autre part, les mutations de KRAS et PI3K activent la voie MAP kinase qui conduit à la prolifération cellulaire. Les mutations de TP53 affectent également le gène p53 et entraînent une progression incontrôlée du cycle cellulaire (Mármo *et al.*, 2017).

4.4.2 L'instabilité des microsatellites (MSI)

Ce mécanisme moléculaire de cancérogenèse concerne 10 % à 15 % des cancers colorectaux sporadiques et est observé dans le cadre du syndrome de Lynch « hereditary nonpolyposis colorectal cancer ». (Iacopetta *et al.*, 2010). Ce sous-type de cancer résulte de la dérégulation des gènes de réparation des mésappariements. Les microsatellites sont des courtes séquences de nucléotides de 1-6 paires de bases particulièrement sujettes aux erreurs de réplication (insertion et délétion) conduisant à des mutations ponctuelles ou des erreurs du cadre de lecture. La méthylation de l'ADN est considérée comme un mécanisme de régulation épigénétique crucial dans le développement du carcinome colorectal (Li *et al.*, 2009).

4.4.3 Phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP)

Le phénotype méthylateur d'îlots CpG est dû à l'instabilité épigénétique, une caractéristique commune de la carcinogenèse colorectale. La principale caractéristique des tumeurs CIMP est l'hyperméthylation des promoteurs des oncogènes clones MINT, p16, THBS et MLH1, ce qui entraîne un silencieux génétique et une perte d'expression protéique. CIMP a un phénotype distinct, il est caractérisé par des caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires clés, notamment le sexe féminin, l'âge avancé, le taux élevé de MSI, les mutations BRAF et la localisation droite de la tumeur (Advani *et al.*, 2018).

5. Prévention du cancer colorectal

5.1 Prévention primaire

Les stratégies de prévention primaire sont utilisées dans une population par ailleurs en bonne santé pour prévenir le CCR. Si l'exposition aux facteurs de risque continue à diminuer au rythme actuel, la récente tendance à la baisse de l'incidence du CCR et de la mortalité aux États-Unis devrait se poursuivre. Si le rythme de la modification des facteurs de risque s'accélère, les taux d'incidence pourraient encore diminuer. La modification des facteurs de risque est possible pour de nombreux cancers, mais elle entraîne généralement une diminution des taux d'incidence à long terme plutôt qu'à

court terme ; il faudra donc beaucoup de temps pour observer et évaluer l'impact des changements dans la prévalence des facteurs de risque du CCR sur les taux d'incidence (**Cronin *et al.*, 2001**).

5.2 Prévention secondaire

Contrairement à d'autres cancers, le CCR est généralement caractérisé par un développement lent sur plusieurs années ou décennies après que l'épithélium colorectal normal se soit transformé en adénome (**Brenner *et al.*, 2013**). La séquence adénome-carcinome évoluant très lentement, la prévention secondaire du CCR est souvent possible grâce à la coloscopie, qui permet de détecter et d'enlever les adénomes - c'est-à-dire de détecter le CCR à un stade plus précoce. Détectant ainsi le CCR à un stade plus précoce. Dans le même temps, le fait que le cancer soit encore traitable permet une prévention secondaire plus efficace des décès. Les méthodes de dépistage les plus fréquemment utilisées sont les examens endoscopiques du gros intestin (en particulier la sigmoïdoscopie flexible et la coloscopie) . Bien que l'endoscopie par capsule, la tomодensitométrie (TDM), d'autres tests basés sur les selles (par exemple, basés sur l'ADN) et des tests sanguins ou urinaires aient été proposés, ces méthodes ont été peu utilisées en raison des doutes qui pèsent sur leur performance diagnostique et de leur coût élevé. De plus, la tomодensitométrie est connue pour ses effets secondaires. Toutefois, les chercheurs de nombreux pays sont à la recherche de nouveaux biomarqueurs, tels que les "signatures omiques" sanguines, qui pourraient apporter de nouvelles avancées cruciales à la gamme actuelle de tests de dépistage du CCR non invasifs ou peu invasifs (**Reddy, 2007**).

***CHAPITRE 03 :CUMINUM
CYMINUM ET PIMPINELLA
ANISUM***

I. *Cuminum cyminum*

1. Présentation de la plante

1.1 Distribution géographique

Le *Cuminum cyminum* est une plante à fleurs de la famille Ombellifères, originaire de l'est de méditerranée jusqu' à l'est de l'inde (Nadeem *et al.*, 2003). En Syrie les premières données archéologiques sur son utilisation remontant au second millénaire avant J.C (Zohary et Hopf, 2000) et en Egypte vers le 6^{ème} millénaire avant J.C (Gilly, 2005), Elle a été utilisée comme une épice et un conservateur dans la momification.

A ce jours, le cumin est largement cultivé en Ouzbékistan, Tadjikistan, Turquie, Maroc, Egypte, Inde, Syrie Mexique et au Chili (Azeez, 2008).

1.2 Description botanique de Cuminum

Le *Cuminum* est une plante fine, annuelle, glabre et herbacée, elle peut atteindre hauteur d'environ 15 à 50cm (Singh *et al.*, 2017).

Les graines de *Cuminum* sont jaunes à grises brunâtres et de forme allongée avec 9 arêtes (Hanif *et al.*, 2012).

- ✧ Les feuilles de cumin sont parfumées et finement divisées.
- ✧ Les fleurs de cette plante sont petites et blanches ou roses en été (Bremness, 2002).
- ✧ Les fruits sont appelés diakènes, C'est un fruit sec, fusiformes et ovoïdes latéralement (Ghareman, 1994); (Daniel et Maria, 2000), de couleur brun clair ou grisâtre, d'une odeur aromatique et un gout épicé et amer (Sahana *et al.*, 2011) (figure 09).

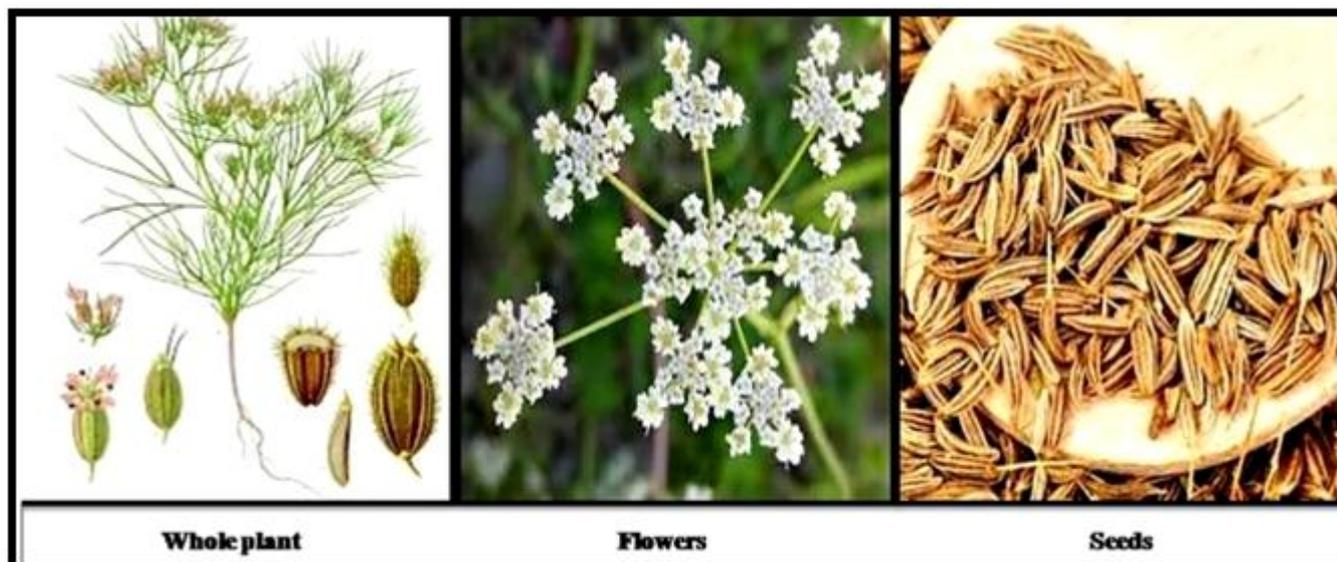


Figure 09: Différentes parties de la plante de *Cuminum* (Singhn *et al.*,2021).

1.3 Composition chimique

La graine de cumin est composée des glucides (gomme et pectine), des protéines, 15 % de lipides représentés par des acides gras (l'acide linoléique, l'acide oléique, l'acide palmitique et l'acide pétrosélinique) et des composés phénoliques principalement des flavonoïdes (Arvy et Golloum, 2003).

1.4 Position systématique

La systématique de la plante *Cuminum* est la suivante (Fonar, 2014).

Règne: Plante

Embranchement: *Spermatophytes*

Classe: *Dicotyledones*

Ordre: *Apiales*

Famille : *Apiaceae*

Genre: *Cuminum*

Espace: *Cuminum cyminum L.*

Nom français: cumin

Nom anglais : cumin, Roman caraway

Nom vernaculaire : الكمون

1.5 Les données thérapeutiques

1.5.1 Activité Castro- intestinale

Les fruits de cumin tonique, stimulant en plus facilitent la digestion et soulagent la flatulence colique ou diarrhées (**Bremnes, 2002**). La poudre de graines a un effet stomachique, carminatif, antispasmodique et vermifuge (**Bellakhdar, 1997**).

1.5.2 Activité antioxydante

Les graines de cumin présentent un grand potentiel antioxydant, elles récupèrent les **ROS** et protègent les organites cellulaires contre les dommages oxydatifs et d'autres complications liées au stress oxydatif (**Mahalakshmi et al.,2020**).

1.5.3 Activité immunomodulatrice

Le *Cuminum* est un puissant modulateur de la réponse des lymphocytes T, en stimulant la différenciation et la sécrétion des cytokines, les études qui ont été réalisé sur des animaux normaux et immunodéprimés, ont suggérés que son activité est principalement due au flavonoïde glycoside, la 3',5-dihydroxyflavone 7-O- β -d-galacturonide-4'-O- β -d-glucopyranoside (**Chauhan,2010**).

1.5.4 Activité antimicrobienne

Le *Cuminum* a montré une activité inhibitrice de la croissance des champignons et des toxines (**Derakhshanet al., 2008**). En effet, des études sur l'activité de l'huile essentielle de cumin contre différentes bactéries Grampositive et Gram négative ont montré un effet inhibiteur contre ces organismes, sauf *Pseudomonasspp* (**Wanneret al., 2010**).

1.5.5 Activité anti-inflammatoire

L'effet anti-inflammatoire de l'huile essentielle de cumin a été étudié sur des macrophages stimulés par le lipopolysaccharide (LPS), en inhibant le NF- κ B et la protéine kinase activé par les mitogènes. Cet effet est dû à la présence de constituants volatils, le plus abondant étant le cuminaldéhyde (48,8%) (**Wei et al., 2015**).

1.5.6 Activité antidiabétique

Il a été rapporté que la poudre de graines de cumin à une dose de (2g/kg) a réduit la glycémie chez les lapins hyperglycémiques (**Ain et al., 1992**).

Willatgamuwa et al.,(1998), ont également montré que (1,25%) de la poudre incorporé dans le régime alimentaire des rats diabétiques a été accompagné par une amélioration des poids corporels, et une diminution de l'urée plasmatique. **Patilet al.,(2013)**, ont signalé que les graines de cumin contiennent du cuminaldéhyde et du cuminol qui possèdent de potentiels effets insulinothropes.

De plus, l'extrait éthanolique des graines du cumin possède un effet hypoglycémiant chez des rats diabétiques en réduisant la glycémie et en augmentant l'insuline dans le plasma (**Doha et al., 2018**).

II. *Pimpinella anisum*

1. Présentation de la plante *Pimpinella anisum* (l'anis vert)

1.1 Distribution géographique

L'anis vert ou *Pimpinella anisum* c'est une plante originaire du Moyen –Orient et elle est connue depuis l'Egypte ancienne (**Gulçinet *al.*, 2003**). Pour le moment elle est cultivé dans la région de l'est de Méditerranée, dans l'ouest de l'Asie, dans le Moyen Orient et en Amérique centrale (**Shojaiiet *et al.*, 2012**).

1.2 Description botanique

- ✧ *Pimpinella anisum* est une plante aromatique herbacée , annuelle (**Babulka , 2004**), à tige grêles, creuses et très ramifiées peuvent atteindre de 50 à70 cm (**Polese , 2006**).
- ✧ Les feuilles de couleur vert pâle sont alternes. L'inflorescence est formée d'ombelles composées. Elle est composée de 7 à 15 rayons et dépourvue de bractées (**Filliat, 2012**).
- ✧ Les fleurs sont de couleur blanches, en ombelle composées, lâches, dépourvus de bractées .elle sont radiales , de petite taille et actinomorphes (**Teuscher *et al.*, 2005**).
- ✧ Les fruits sont des graines de couleur grise, très parfumé (**Chehma, 2006**). Elle présente sous forme d'une diakène, ovoïde ou piriforme (**Bruneton, 2009**) (**figure10**).



Figure 10: Plante et graines de *Pimpinella anisum* (Van Wyk et Wink, 2017).

1.3 Composition chimique

Les graines de *Pimpinella anisum L* en g/100g sont constituées de: 17.60 de protéines, 15.90 de lipides, 50.02 de carbohydrates, 14.60 fibres, 0.646 de Ca⁺⁺, 0.021 Vitamine C, 311 en IU de vitamine A, 0.586 d'acides gras saturés et 9.99 d'acides gras insaturés (Charles, 2013).

1.4 Position systématique

La taxonomie de la plante est la suivante (Dupont *et al.*, 2012) ; (Delille, 2007):

Embranchement: *Spermatophytes*

Sous -embranchement: *Angiospermes*

Classe : *Dicotylédones*

Sous -classe : *Roisdae*

Ordre: *Apiales*

Famille: *Apiaceae*

Genre: *Pimpinella*

Espèce : *ansium*

Noms communs : anis vert, boucage, pimpinelle .

Noms vernaculaires : cumin sucré, cumin blanc, حبة حلاوة .

1.5 Les données thérapeutiques

1.5.1 Activité Gastro- intestinale

L'anis vert est le plus utilisé et connu pour son effet carminatif, en plus du réconfort qu'il assure, chassant l'aérophagie et les coliques venteuses (**Pierre et Lys, 2007**).

De plus, l'effet de l'extrait aqueux des graines d'anis chez les rats a montré qu'il a réduit les sécrétions gastriques et l'acidité. De plus elle inhibe complètement les ulcérations (**Al Moflehet al., 2007**).

L'anis vert a également un effet apéritif par augmentation de la sécrétion des enzymes digestives, cela se traduit globalement par un effet stimulant sur la digestion des nutriments (**Acimovic et al., 2015**).

De plus, *Pimpinella anisum* présente une action sédative et analgésique à des concentrations faibles (**Picon et al., 2010**).

1.5.2 Activité antioxydante et antimicrobienne

L'extrait aqueux de *Pimpinella anisum* L renferme les principaux composés bioactifs : polyphénols , flavonoïdes et tannins qui possèdent une activité antioxydante moyennement faible par rapport à celle des antioxydants de référence (**Bekara et al.,2016**).

Concernant l'activité antimicrobienne, la plante exerce une action positive sur la souche Gram + "*Staphylococcus aureus*"(**Gulcin et al., 2003**), et la souche *Bacillus subtilis* responsable de l'infection dans le système immunitaire (**Singh et al., 2002**).

PARTIE PRATIQUE

1. Matériels et méthodes

1.1 Matériels biologiques et conditions d'élevage

Cette étude a été effectuée sur 27 rats femelles blancs, de la souche *Wistar* ayant un poids entre 174 et 230 g, provenant de l'animalerie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1. Ces rats ont subi une période d'environ un mois d'adaptation aux conditions de l'animalerie, à une température de 22°C et de 40 à 60% d'humidité, dans une pièce ventilée, source de lumière artificielle, accès libre à l'eau et au régime alimentaire standard.

L'élevage a été réalisé dans des cages en plastiques qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées en permanence et régulièrement et soigneusement trois fois par semaine pour éviter la contamination microbienne et éliminer les odeurs pour assurer le confort des rats et la bonne hygiène.

1.2 Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé au cours de notre étude est constitué de graines de *Cuminum cyminum* et *Pimpinella anisum* achetées au marché local, puis utilisées dans la préparation des traitements.

2. Méthodes

2.1 Préparation de l'extrait aqueux des grains de *Cuminum cyminum* L et *Pimpinella anisum*

L'extrait aqueux des graines (Cum) et (Pim) a été préparé selon le protocole d'écrit par (Teimouri *et al.*, 2019) avec quelques modifications.

Une quantité de 100g de graines de chaque plante a été mélangé dans 400ml d'eau distillée. Le mélange obtenu est ensuite chauffée à ébullition sur une plaque chauffante à 75°C et maintenue sous agitation pendant 15 min.

Après refroidissement, le mélange a été filtrée en trois étapes, la première à travers un tissu foulard, ensuite une deuxième à travers du coton et une compresse stérile, et enfin une dernière filtration sous vide sur papier filtre. Le filtrat obtenu est placé dans une étuve à 40°C pendant 72h pour évaporer

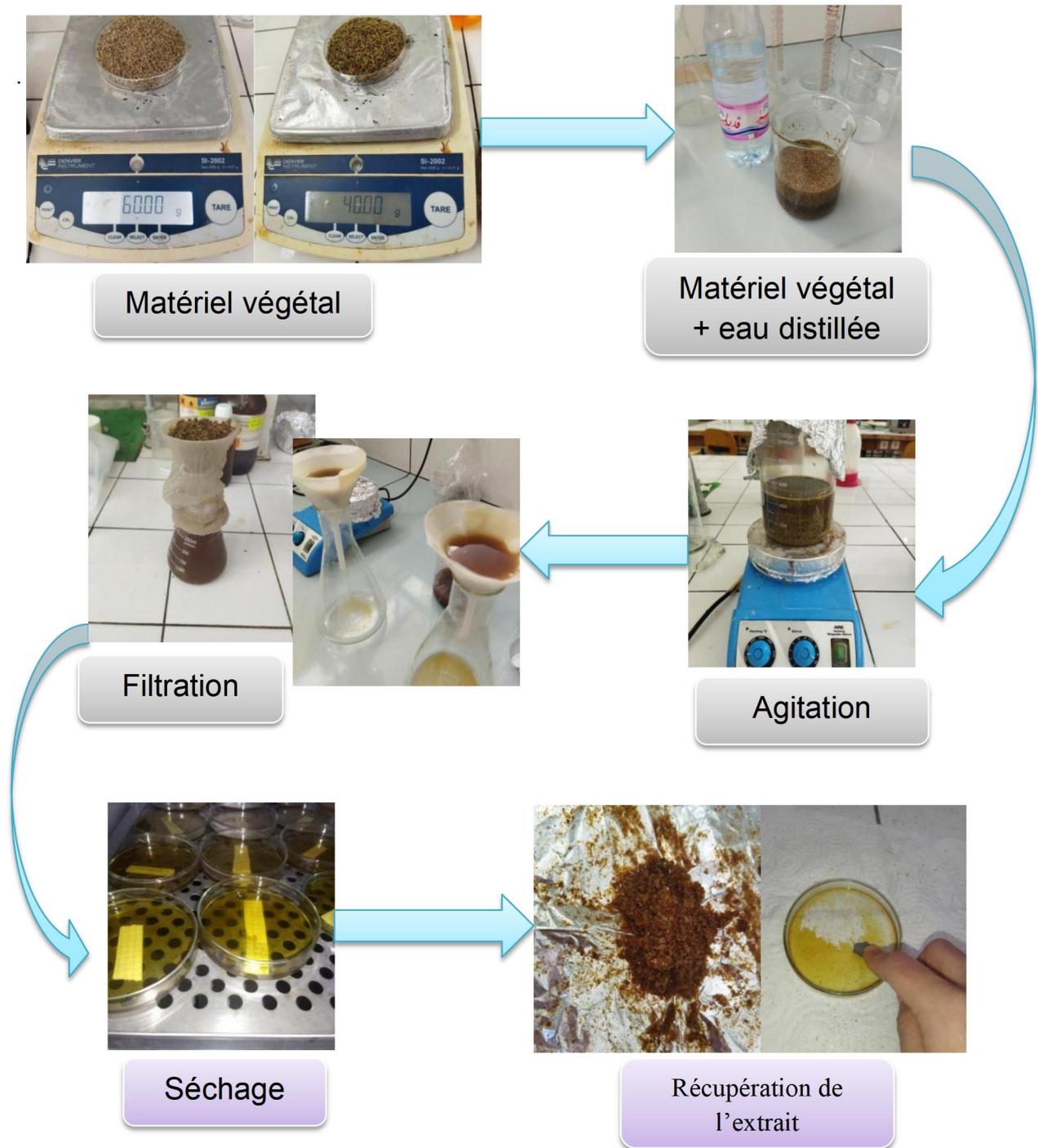


Figure 11 : Préparation de l'extrait aqueux sec

2.2 Application des traitements

Une quantité de l'extrait aqueux sec est pesée puis dissoute dans de l'eau distillée afin d'obtenir la dose utilisée pour le traitement de chaque lot.

- ✧ Pour la préparation de la dose **300mg/kg** de (**Cum ou Pim**), une quantité de (9g) d'extrait sec de chaque plante a été mélangé avec 240 ml d'eau distillée, puis maintenu sous agitation pendant 10min.
- ✧ Pour la préparation de la dose **300mg/kg** du mélange (**Cum + Pim**), une quantité de l'extrait aqueux sec (4,5g) de chaque plante, a été mélangé avec 240ml d'eau distillée, puis agitée pendant 10min.

Les traitements obtenus sont maintenus dans des flacons en verre stériles fermés et conservés au réfrigérateur pour éviter le risque de décomposition dû à l'exposition à l'air.

Induction des lésions précancéreuses ou FCA (Foyer de Cryptes Aberrantes)

Les foyers de cryptes aberrantes (ACF) se présentent sous la forme d'accumulations anormales dans la muqueuse du côlon et du rectum lorsque des polypes colorectaux apparaissent sous forme de lésions précancéreuses résultant de la carcinogenèse du côlon (**Kim *et al.*, 2008**).

Tableau 1 : Répartition des lots et de différents traitements

Lot (1) : Témoin (n= 3)	Rats témoins n'ayant reçu aucun traitement
Lot (2) : DMH (20mg/kg) (n= 6)	Les rats ont reçu une injection intrapéritonéale du carcinogène (DMH) à une dose de 20 mg/kg de poids corporel une fois par semaine pendant 2 semaines.
Lot (3): (DMH + 300mg/kg de Cum) (n= 6)	Les rats ont reçu une injection du carcinogène (administré selon le protocole du lot 2), et un gavage quotidien de 2ml de l'extrait aqueux de la plante <i>Cumin</i> une semaine avant l'administration de DMH et pendant 6 semaines.
Lot (4) : (DMH + 300mg/kg du Pim) (n= 6)	Les rats ont reçu une injection du carcinogène (administré selon le protocole du lot 2), et un gavage quotidien de 2ml de l'extrait aqueux de la plante <i>Pimpinella</i> une semaine avant l'administration de DMH, pendant 6 semaines.
Lot (5) : (DMH + 300mg/kg (Cum + Pim)) (n= 6)	Les rats sont traités par le carcinogène (administré selon le protocole du lot 2), et un gavage quotidien de 2ml de l'extrait aqueux du mélange (Cum +Pim), une semaine avant l'administration de DMH, pendant 6 semaines.



Figure12: (A) administration de l'extrait par gavage aux rats des lots (3, 4 et 5)

(B) Injection intra péritonéale de DMH aux rats des lots (2, 3, 4 et 5)

3. Dissection et prélèvement des organes

Après 6 semaines de traitement, les rats sont anesthésiés avec du chloroforme pendant 3 à 5 min dans une cloche. Ensuite, les animaux sont fixés en décubitus dorsal sur une plaque en liège, une incision est pratiquée de l'orifice uro-génital jusqu'au cou, puis les colons sont soigneusement et immédiatement prélevés, rincés avec une solution fraîche de NaCl à 0,9 % et débarrassés de leurs tissus adipeux.

Ensuite, les colons sont ouverts longitudinalement et coupés en trois morceaux (distal, moyen et proximal). Ils sont fixés à plat sur du papier filtre dans des boîtes de pétrie renfermant du formol à 10% durant 48h, pour l'observation microscopique.



Figure 13: Mise en évidence des colons après anesthésie et dissection des rats

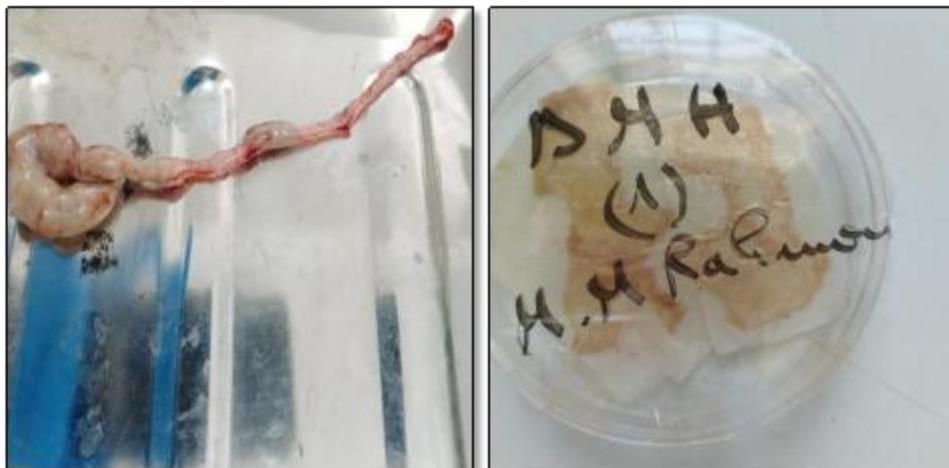


Figure 14: prélèvement des colons et fixation dans le formol à 10%

4. Coloration et lecture des lésions

Après la fixation, et avant l'observation au microscope, les colons sont colorés avec du bleu de méthylène (0,02%), puis sont lavés par de l'eau distillée afin d'éliminer l'excès du formol, chaque fragment est émergé dans le bleu de méthylène pendant 7 à 10 minutes (la coloration s'effectue en synchronisation à l'observation microscopique pour chaque fragment car les côlons se dessèchent vite), ensuite, les segments sont rincés avec de l'eau distillée afin d'éliminer l'excès de la coloration, puis sont montés sur une lame et lus au microscope optique (X4).

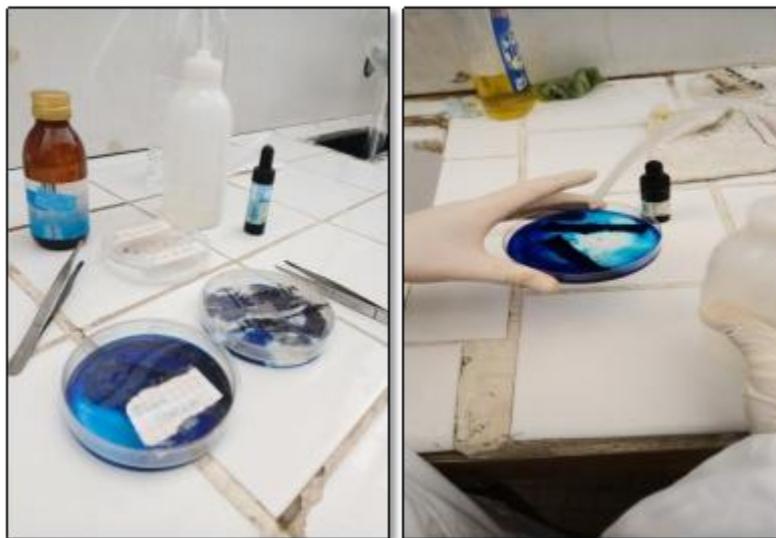


Figure 15: Coloration des fragments du colon

5. Critères de sélection des par rapport aux cryptes normales

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

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

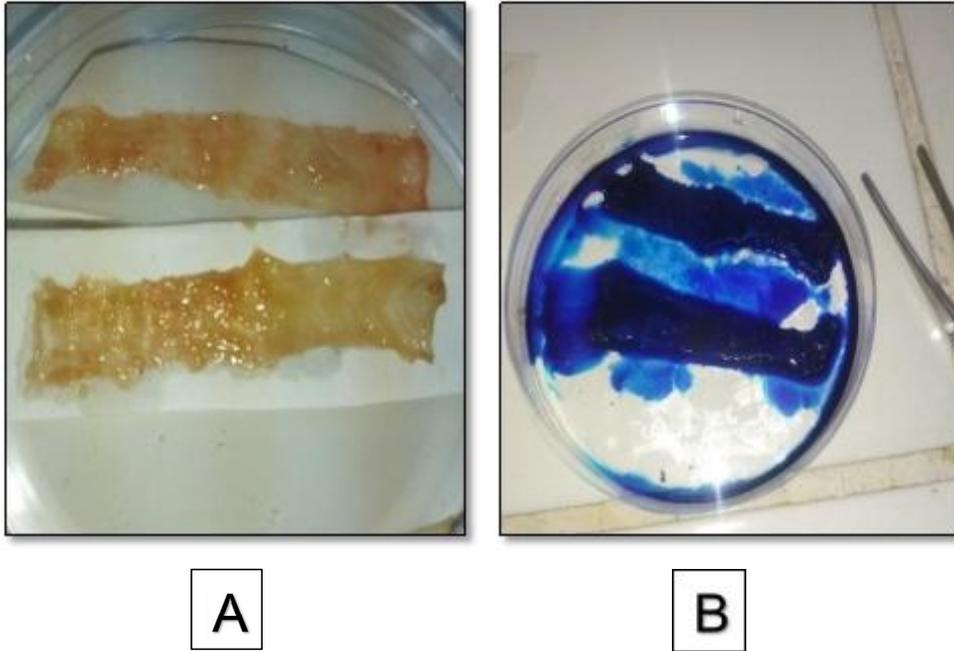


Figure 16: Photographies de muqueuses coliques avant et après coloration

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

(B) Muqueuse colique fixée au formol à 10% et colorée au Bleu de Méthylène 0,02%.

RÉSULTATS

1. Influence du traitement sur la croissance corporelle des rats

Nos résultats montrent une évolution du poids corporel et du gain de poids chez les rats de tous les lots expérimentaux (Témoins, DMH, DMH+Cum, DMH+Pim, DMH+Mélange). On remarque une augmentation significative ($p \leq 0,05$) de poids corporel chez les rats traités par le carcinogène et l'extrait aqueux de *Cuminum cyminum* par rapport aux rats traités par le carcinogène seul.

Tableau : Variation du poids corporel (g) initial et final et du gain de poids chez les rats témoins et traités après 6 semaines de traitement.

	Témoin	DMH	DMH+ Cum 300mg/kg	DMH+ Pim 300 mg/kg	DMH+(cum+pim) 300mg/kg
Poids initial (g)	211.0±0.8944	198.7±19.29	222.5±6.124	200.8±27.57	214.0±1.789
Poids final (g)	215.0±0.8944	201.0±17.88	235.7±19.29 *	210.0±28.40	221.7±2.251
Gain de poids (g)	+4	+2.3	+13.2	+9.2	+7.7

* ($P < 0.05$) : Différence significative comparant au DMH.

2. Effet de l'extrait aqueux de *Cuminum cyminum*, de *Pimpinella anisum* et du carcinogène sur l'incidence et le nombre total et la multiplicité des foyers de cryptes aberrantes (FCA)

L'effet inhibiteur sur la croissance et le nombre total des FCA au niveau de la muqueuse colique, induites par le DMH est représenté par la **figure 17**. En effet, tous les rats traités par le carcinogène ont développé des lésions précancéreuses de type FCA. En revanche, on constate une diminution non significative du nombre total de ces lésions chez les rats traités par le (DMH+ Pim 300 mg/kg) et (DMH+ Mélange 300mg/kg), et significative ($P < 0.05$) chez ceux traités par (DMH+ Cum 300mg/kg), par rapport aux rats traités par le DMH seul.

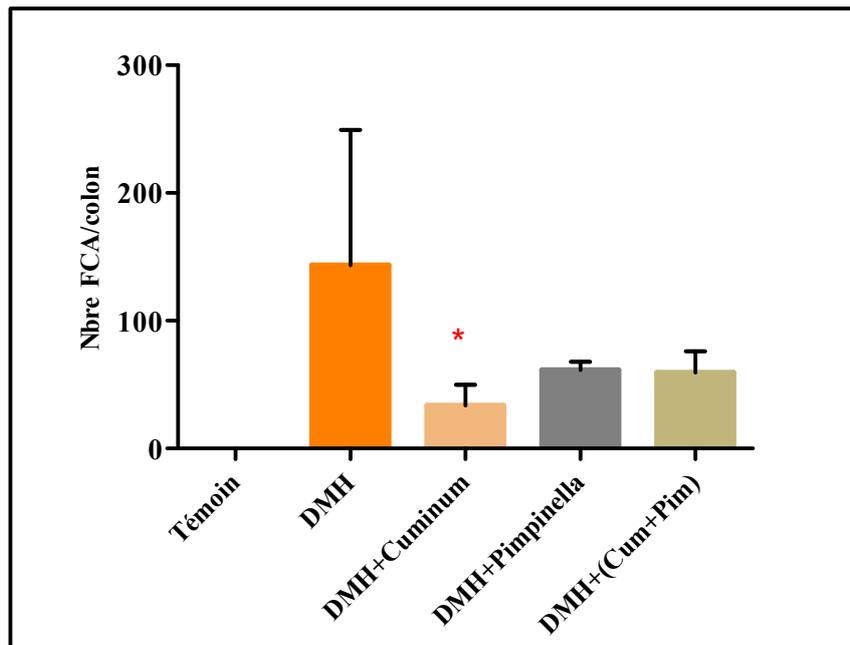


Figure 17: Effet de l'extrait aqueux de *Cuminum cyminum* et *Pimpinella anisum* sur le nombre total des FCA chez les rats traités par le carcinogène.

* ($P < 0.05$) : Différence significative comparant au DMH

Concernant l'effet de l'extrait sur le nombre de cryptes par foyer, on remarque que l'administration de l'extrait aqueux a atténué significativement la multiplicité des lésion précancéreuses, chez les rats traités par le (DMH +Cum), (DMH+ Pim) et (DMH+ Mélange) par rapport à ceux traités par le DMH seul, ceci apparait dans la diminution hautement significative ($P < 0.01$) des FCA à 1 crypte (figure 18).

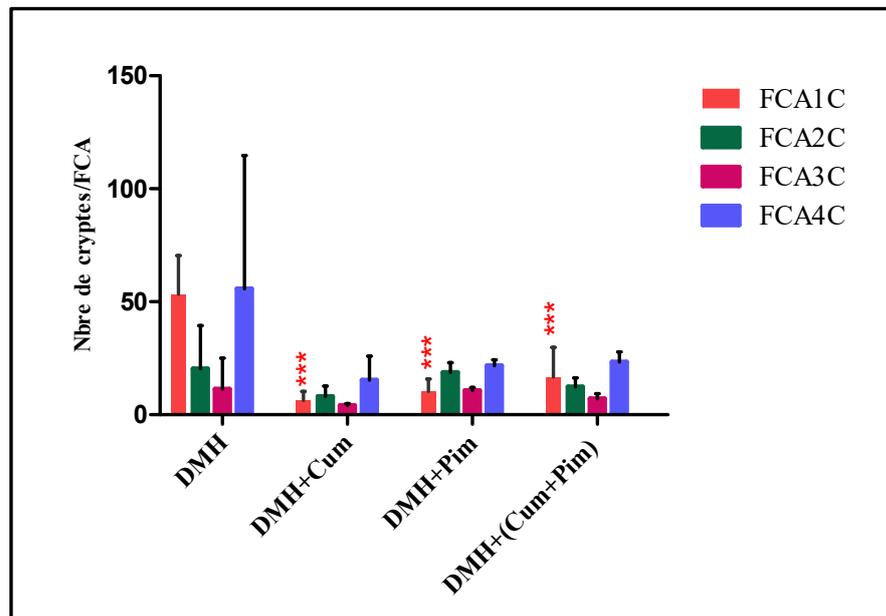


Figure 18 : Effet de l'extrait aqueux de *Cuminum cyminum* et *Pimpinella anisum* sur la multiplicité des FCA induite par le carcinogène

***(P<0.01) : Différence très hautement significative comparant au DMH.

3. Distribution des foyers de cryptes aberrantes sur les différents segments coliques

Les résultats de la **figure 19**, montrent que les FCA sont majoritairement présentes dans le segment moyen et distal des rats traités par le carcinogène (**lot DMH**), par contre on constate une baisse très hautement significative (**P<0.001**) du nombre de FCA dans le colon moyen des rats traités par (**DMH+Cum**) et (**DMH+Pim**) et (**DMH+Mélange**).

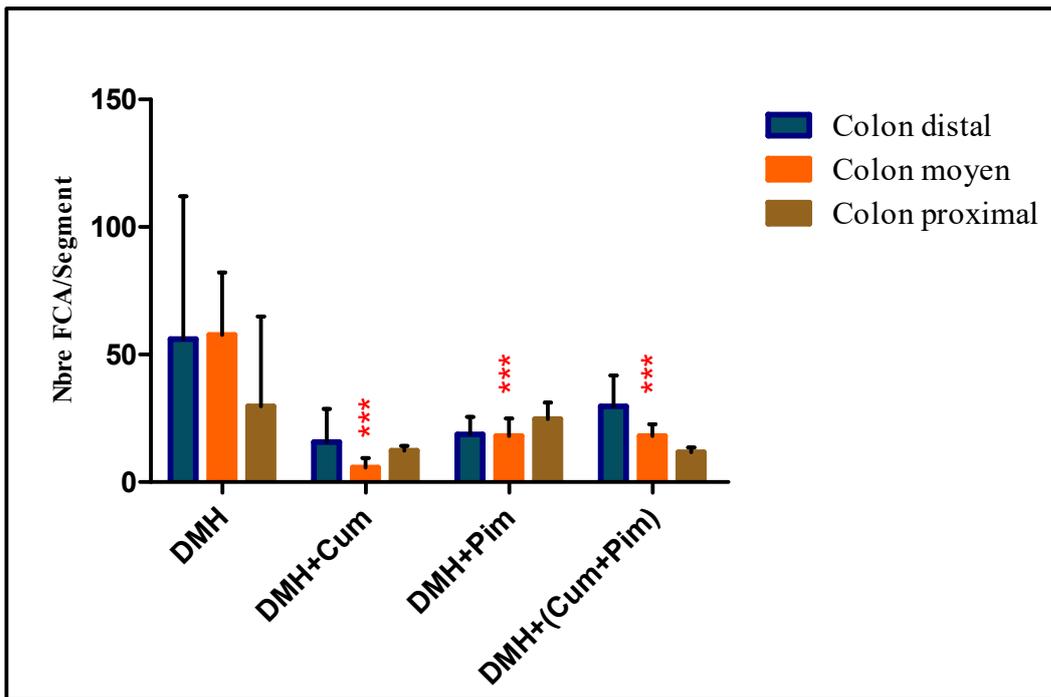


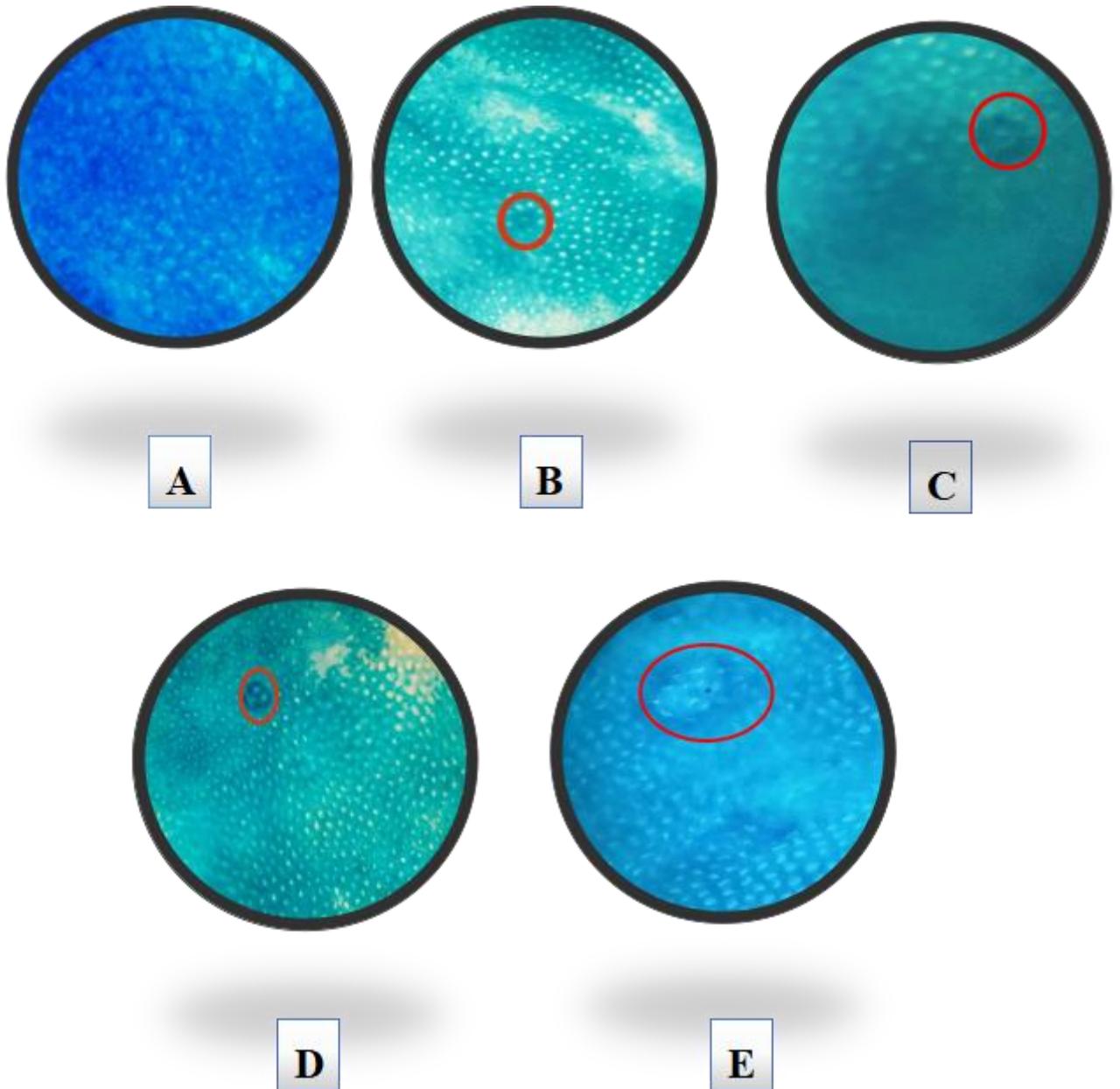
Figure 19 : Répartition des foyers de cryptes aberrantes par segment colique chez les rats traités par le carcinogène et l'extrait de *Cuminum cyminum* et de *Pimpinella anisum*

***** (P<0.01):** Différence très hautement significative comparant au lot DMH

4. Effet du carcinogène sur la muqueuse colique

La lecture microscopique des colons prélevés sur les rats montre les résultats suivants :

- ✧ Les rats témoins présentent une muqueuse colique avec des cryptes intestinales normales.
- ✧ Les rats traités par le DMH ou DMH et les extraits aqueux des plantes (*Cuminum cyminum* et *Pimpinella anisum*), développent des FCA sur la muqueuse de leur colons (figure 20).



Figures 20 : Vue microscopique des muqueuses coliques des rats témoins et traités présentant des lésions précancéreuses, colorés par le bleu méthylène (G x 4).

(A): Muqueuse colique avec des cryptes intestinales normales

(B): 1 crypte aberrante

(C): FCA à 2 cryptes aberrantes

(D): FCA à 3 cryptes aberrantes

(E): FCA multi cryptique

} Muqueuse des rats traités par le DMH

DISCUSSION

La phytothérapie correspond à l'utilisation des plantes dans le but de traiter ou prévenir les maladies. Les feuilles, fleurs et sommités fleuries, racines ou plantes entières peuvent être utilisées, des plantes spontanées ou cultivées, mais les conditions réglementaires de culture propre doivent être exigées (**Jean et al., 2015**).

En effet, ces dernières années, une grande attention a été accordée aux composés bioactifs naturels et à leurs bienfaits pour la santé. Les extraits de plantes, en particulier, sont généralement riches en composés phénoliques tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les tanins qui ont de multiples effets biologiques, notamment des propriétés antioxydantes et antimicrobiennes (**Rubio, 2013**). Les composés phénoliques sont des donneurs d'hydrogène capables de piéger directement les radicaux libres et réduire les dommages oxydatifs, ce qui leur a valu le qualificatif de puissants antioxydants (**Kesharwani et al., 2012**), (**Winola et Afolayan, 2015**).

En outre, les plantes aromatiques sont utilisées traditionnellement dans le traitement de certaines maladies dans le monde depuis longtemps, tel que le cumin (*Cuminum cyminum*) et l'anis (*Pimpinella anisum L.*) (**Cabuk et al., 2003**), qui ont fait l'objet de notre expérience.

La diméthylhydrazine est une substance cancérigène qui a la capacité d'induire expérimentalement le cancer du côlon (**Perse et al., 2011**) ; (**Hamiza et al., 2012**). De plus, plusieurs études ont rapporté que le cancer colique est souvent associé à une perte de poids et une diminution de l'appétit (**Malik et Kamath, 2011**).

Nos résultats ne montrent aucune variation significative de la croissance corporelle, en revanche, une amélioration significative du gain de poids a été observée chez les rats traités par le *Cuminum* par rapport aux rats du lot DMH,

Pandey et al (2015) ont suggéré que les graines de cumin sont utilisées comme épice en raison de leur arôme et leur saveur caractéristiques, cette épice augmente l'appétit, la force de la vision, la digestion, la lactation et la perception gustative. De même, différents troubles comme la diarrhée, l'œdème, la perte d'appétit, la fièvre, les vomissements et la distension abdominale sont également traités par cette épice.

Dans la présente étude, le traitement par le cumin, l'anis vert et le mélange n'a pas pu supprimer l'induction des lésions précancéreuses chez les animaux traités par le carcinogène, tous les rats ont développé des FCA sur la muqueuse de leurs colons après 6 semaines.

Par ailleurs, on a constaté que l'extrait aqueux du cumin a diminué significativement le nombre total des lésions, ainsi que le nombre de cryptes par foyer (la multiplicité).

Dans le même contexte, il a été constaté que la supplémentation alimentaire en cumin prévient l'apparition du cancer du côlon induit chez le rat par un carcinogène spécifique le 1,2-

diméthylhydrazine (DMH), les résultats obtenus ont montré qu'aucune tumeur n'a été observée chez les animaux supplémenté en cumin (**Nalini et al., 2006**).

Ces mêmes auteurs ont indiqués qu'en présence de 1,2-diméthyl hydrazine (DMH), l'activité des mucinases et des β -glucuronidases est sensiblement augmentée. Cette augmentation a comme conséquence une hydrolyse des mucines protectrices du colon et des glucuronides conjugués. L'hydrolyse des glucuronides libère des toxines, ce qui peut engendrer le risque d'un cancer du côlon. Des travaux sur des rats, ont montré que le cumin peut protéger le colon en diminuant l'activité des mucinases et des β -glucuronidases en présence ou en absence du DMH (**Nalini et al., 1998**).

De plus, Une étude *in vitro* récente a évalué l'activité cytotoxique de l'extrait éthanolique de *Cuminum cyminum*, sur différentes lignées de cellules cancéreuses humaines. L'extrait de *Cuminum cyminum* a montré une activité maximale de 61% contre la lignée cellulaire du cancer colique (**Prakash et Gupta, 2014**).

Concernant l'effet bénéfique de graines d'anis sur la prévention et le traitement du cancer. Il a été admis que les graines d'anis pourraient être l'une des épices contribuant à la faible incidence du cancer en Inde et dans la région méditerranéenne par rapport aux Etats-Unis et à l'Europe (**Kadan et al., 2013**).

Les résultats de notre expérimentation montrent un effet préventif très hautement significatif de l'extrait d'anis et du mélange sur la muqueuse colique des rats en diminuant le nombre des foyers à 1 crypte.

En effet, peu de travaux ont été réalisés sur les effets des extraits d'anis sur le cancer, une étude *in vitro* a été réalisée sur des cellules cancéreuses de la prostate, a montré l'effet anticancéreux significatif de l'extrait éthanolique de cette plante (**Kadan et al., 2013**).

D'autre part, la plupart des études ont confirmé l'utilisation sans danger des espèces de *Pimpinella* lorsqu'elles sont utilisées à doses modérées, en plus de leur effet anticancéreux et immunostimulateur (**Abir et Erdal, 2021**).

Lu et al (2012) ont démontré que *Pimpinella anisum* n'a également montré aucun effet toxique lorsqu'elle est administrée à des rats, elle a des caractéristiques positives, telles que des activités antidiabétiques, hypolipidémiques, antioxydantes, anticancéreuses et antimicrobiennes (**Wenli et al., 2019**).

En outre, des résultats ont montré que l'anis a pu inhiber de manière significative les lésions de la muqueuse gastrique induites par les agents nécrosants et l'indométacine. L'effet antiulcéreux a été confirmé histologiquement (**Kadan et al., 2013**).

D'un autre côté, nous avons signalé une dominance des FCA dans le côlon moyen et distal par rapport au côlon proximal chez les rats traités par le DMH, de même une baisse très hautement significatif a été enregistré chez les rats supplémentés à l'extrait aqueux de cumin, l'anis et le mélange.

De même, d'autres chercheurs sont rapportés les mêmes résultats, chez des rats traités par le DMH et qui ont suggéré que les FCA sont présents tout au long du colon, principalement aux segments moyens et distaux (**Bird et Good, 2000**) ; (**Raju, 2008**) ; (**Perše et Cerar, 2011**).

Cette interprétation est renforcée par des résultats obtenus par **Rodrigues et al (2003)**, qui ont démontrés que le nombre des FCA est le plus élevé dans le colon moyen et le colon distal, et que les FCA sont absents dans le colon proximal.

De plus, les trois extraits ont pu atténuer d'une manière très hautement significative ces lésions dans le colon moyen par rapport au colon proximal et distal de chaque lot, ceci pourrait probablement être due à leurs activités antiprolifératives, en atténuant le nombre et la multiplicité des FCA par rapport au groupe DMH.

CONCLUSION

Conclusion

L'objectif de notre travail vise à démontrer l'effet de l'extrait aqueux des deux espèces *Cuminum* et *Pimpinella anisum* sur la capacité à prévenir la formation et le développement des lésions précancéreuses chez un modèle expérimental animal chimio induit par DMH.

Les résultats obtenus nous permis de tirer les conclusions suivantes:

- ✧ L'administration de l'extrait aqueux *Cuminum Cuminum* chez les rats injectés par DMH a provoqué une augmentation significative de poids corporel.
- ✧ L'injection intrapéritonéale de DMH à raison de **20mg/kg** de poids corporel chez les rats a provoqué l'apparition des lésions précancéreuses de types FCA observés en microscopie optique, après coloration au bleu de méthylène.
- ✧ Le gavage des rats par l'extrait aqueux *Cuminum Cuminum* a induit une diminution significative dans le nombre total des FCA en comparaison aux rats traités par le carcinogène.
- ✧ La supplémentation en extrait aqueux des plantes *Cuminum cuminum* ,*Pimpinella anisum* et le mélange a engendrée une diminution très hautement **significative** du nombre des FCA à 1 crypte.
- ✧ Une baisse très hautement singnificative dans le nombre FCA dans le colon moyen chez les rats traités par **DMH+Cum** , **DMH +Pim** et **DMH +(Cum+Pim)**.

Référence Bibliographiques

- ✧ **Abbes A., Rechreche H., Brinet R., Boulkhiout S., Souilah N. and Benali M. (2018).** Retrospective study of epidemiological, clinicopathological and biological profiles of 62 colorectal cancers cases in Jijel province (Algeria). *Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 10(1): 59-82.
- ✧ **Acimovic M., Tesevie V., Todosijevic M., Djisalov J. and Oljaca S. (2015).** Compositonal characteristics of the essential oil of *pimpinella anisum* and *Foeniculum vulgare* grown in Serbia. *BOTANICA SERBICA*. 39(1):09-14.
- ✧ **Advani S.M., Advani P., DeSantis S.M., Brown D., VonVille H.M., Lam M., et al. (2018).** Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of CpG Island Methylator Phenotype in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transl. Oncol.* 11:1188-1201.
- ✧ **Ain S.C., Purohit M. and Jain R. (1992).** Pharmacological evaluation of Cuminum cyminum. *Fitoterapia*. 63: 291-294.
- ✧ **Al Mofleh I., Abdulqader A.A., Mossa J.S., Al Soohaibani M.O. and Rafatullah S. (2007).** Aqueous suspension of anise "*Pimpinella anisum*" protects rats against chemically induced gastric ulcers. *World J Gastroenterol.* 13(7):1112-1118.
- ✧ **Arvy M., and Galloum F. (2003).** Epices, Aromates, condiments. Edition belin. Paris :2-162.
- ✧ **Azeez S. (2008).** *Cumin*. In : Parthasarathy V. A., Champakam B. and Zachariah T. J, eds : Chemistry of spices. CABI International. Wallingford. UK. This review article deals with botany, distribution and medicinal properties of cumin, and with the chemistry of cumin oil.
- ✧ **Babulka P. (2004).** Les plantes de nos tianes : l'anis vert (*Pimpinella anisum* L.) *Phytothérapie*. 2(2):57-59.
- ✧ **Bekàara N., Hamadouche N., Kahloula K., Sadi N. and Aoues A. (2016).** *Algerian Journal of Natural Products*. 4(3): 299-307.
- ✧ **Bellakhdar J. (1997).** La pharmacopée marocaine traditionnelle. Ibis Press (Ed). Paris: 764p.
- ✧ **Belov I., Zhou J. and Christopherson R.I. (2016).** Colorectal cancer therapeutic antibodies. *Encyclopedia of Cancer*, 1-6.
- ✧ **Benhamiche A.M. (1998).** Cancer du côlon «épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé» *Gastroenterol Clin Biol*. 22 : 3 – 11

Référence Bibliographiques

- ✧ **Bhargavi R.,and Shreyas V.D.(2020).**Colorectal cancer: Etiology, pathogenesis and current treatment. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences (JIPBS)*.7(4): 20-24.
- ✧ **Bird R.P., Good C.K.(2000).** The significance of aberrant crypt foci in understanding the pathogenesis of colon cancer. *Toxicol. Lett.* 112–113, 395–402.
- ✧ **Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H . and Theise N.D. (2010).** Who classification of tumours of the digestive system. 4^eédition. Lyon: international agency for research on cancer (iarc).
- ✧ **Bremenss L. (2002).**Plantes aromatique et médicinales .Bordas(Ed).Paris :303p.
- ✧ **Brenner H., Altenhofen L., Stock C.and Hoffmeister M.(2013).** Natural history of colorectal adenomas: Birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *CancerEpidemiol.Prev.Biomark*.22:1043–1051.
- ✧ **Brierley J.D., Gospodarowicz M.K .and Wittekind C. (2017).** TNM classification of malignant tumours.8^eédition.wileyblackwell.
- ✧ **Bruneau A., Baylatry M.T., Joly A.C. and Sokol H. (2018).** Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal. 105(1): 70-80.
- ✧ **Bruneton J.(2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales .4^{ème} Edition Lavoisier .Paris.
- ✧ **Cabuk, M., Alcicek A., Bozkurt M., and Imre N.(2003).** Antimicrobial properties of the essential oils isolated from aromatic plants and using possibility as alternative feed additives. II. National *Animal Nutrition Congress*. 18(20): 184-187.
- ✧ **Canu M.H., Bérézowski V., Duriez P., Langlet C., Mariot P. and Pétrault O.(2021).** Physiologie Animale. 2 édition. Paris: 120p.
- ✧ **Carethers J.M. ,and Jung B.H.(2015).**Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 149(5):1177-1190.
- ✧ **Charles D.J. (2013)** .Antioxydant Propertes of Spices , Herbs and Other Sources .*Springer Science* .255p.
- ✧ **Chauhan P., Satti N.K., Suri K.A., Amina M .and Bani S.(2010).**Stimulatory effects of *CuminumCyminum* and flavonoid glycoside on cyclosporine –A and

Référence Bibliographiques

- restraint stress induced immune –suppression in swiss albino mice .*Chemico biological Interactions* .185:66-72.
- ✧ **Chehma A. (2006).**Catalogue des plantes spontanées du Sahara Septentrional Algérien .Edition Dar El Houda .87-106.
 - ✧ **Chen J., McKay R.M .and Parada L.F. (2012).**Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. *Cell*.149 (1): 36-47.
 - ✧ **Cronin K.A., Krebs-Smith S.M., Feuer E.J., Troiano R.P.and Ballard-Barbash R. (2001).** Evaluating the impact of population changes in diet, physical activity, and weight status on population risk for colon cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 12: 305–316.
 - ✧ **Dadoune J.P., Hadjisky P., Siffroi J.P. and Vendrely E. (1990).** Histologie. Paris.
 - ✧ **Daniel Z., and Maria H. (2000).** Domestication of plants in the old world, *University Press*.531(3):206p.
 - ✧ **Delille L.(2007).** les plantes médicinales d'Algérie .Alger : édition Berti.
 - ✧ **Derakhshan S., SattariM.and Bigdeli M. (2008).** .*Int J Antimicrob Agents*. 32(5):432-436.
 - ✧ **Drake R.L., Vogl W.and Mitchell A.W.M.(2006).** Gray’s anatomie pour les étudiants. Elsevier Masson SAS.
 - ✧ **Dupon F., and Guignard J.L.(2012).**Botanique : les familles de plantes ,Issy –les-Moulineaux.
 - ✧ **Eichenberger P.(2016).** Cancer colorectal.
 - ✧ **Escobar-Paramo P., Grenet K .and Le Menac'h A. (2004).** Large-scale population structure of human commensal *Escherichia coli* isolates. *Applied and environmental microbiology*.70(9):5698-700.
 - ✧ **Fanar H.Y.H. (2014).** Chromatographic separation and indenification of some volatile oils , organic acids and phenols from the seeds of *Cuminum cyminum* growing in Iraq .JRRAS.19(1):80-90.
 - ✧ **Fenoglio-Preiser C.M .,and Noffsinger A.(1999).** Aberrant crypt foci: a review. *Toxicologic Pathology*.27: 632-642.

Référence Bibliographiques

- ✧ **Filliat P. (2012).** les plantes de la famille des Apiacées dans les troubles digestif .
- ✧ **Furness J.B., and Costa M. (1987).** The enteric nervous system. Edinburgh: Churchill Livingston.
- ✧ **Gahreman A. (1994)** .Chromophyes of Iran .2 ed .Tehran : Tehran University .
- ✧ **Gilly G. (2005).** les plantes aromatique et huiles essentielles a Grasse : botanique, culture ,chimie ,production et marché. ED.L' harmattan .102-105p
- ✧ **Giorgetta J. (2019).** Colon: Definition, Anatomie, Schéma. Journal Des Femmes Santé.
- ✧ **Gramont A., Housset M., Norddinger B.and Rougier P. (2012).** Le cancer colorectal en Question. Fondation ARCAD; 2° Ed: 1-73.
- ✧ **Gulçin I., Oktay E., Kireççi E. and Kufreevioglu I.(2003)** ."Screening of and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts ", *Food chem.*83 (3):371-382.
- ✧ **GuLcin I.L.,Oktayb M.,Kirec E.and Irfan freviog Iua O.I .(2003).**Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L)seed extracts . *Food Chemistry* (83).
- ✧ **Hamiza O.O, Rehman M.U.,TahirM., Khan R., KhanA.Q.,Lateef A .,et al (2012).**Amelioration of 1, 2-dimethylhydrazine (DMH) induced colon oxidative stress, inflammation and tumor promotion response by tannic acid in *Wistar* rats. *Asian Pac J Cancer Prev.*13.4393-402.
- ✧ **Hanif C., Ayesha T., Adila S.,Saeed M.,Tanveer A .and Ashfaq M .(2012).**Physio –chemical investigation and antimicrobial Activity of essential oil of *Cuminum cyminum* L. *World applied Sciences journal* .19(3):330-333.
- ✧ **Hossain M.D.S., Karuniawati H ., Jairoun A.B., Urbi Z. , Ooi D.J., John A et al. (2022).**Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies.
- ✧ **Iacopetta B.F., Grieu. and Amanuel B.(2010).** "Microsatellite instability in colorectal cancer." *Asia Pac J Clin Oncol*, 6(4): 260-269.
- ✧ **Jean C.L., Jean-Marc C., Vianna C., Pierre D., Bernard G ., Jean L et al. (2015).** Phytothérapie-Principes généraux. 10:29-35.

Référence Bibliographiques

- ✧ **Jenny S. (2015).** Le cancer du colon et du rectum. 2^e édition revue et augmentée : 6.
- ✧ **Kadan S., Rayan M. and Rayan A. (2013).** Anticancer Activity of Anise (*Pimpinella anisum* L.) Seed Extract. *The Open Nutraceuticals Journal*, 6, 1-5.
- ✧ **Kbsraoui H. (1998).** Cancer du côlon. Résidence de médecine interne 5^{ème} année, 12p.
- ✧ **Kesharwani R.K., Singh D.V., Misra K. and Rizvi S.I. (2012).** Plant polyphenols as electron donors for erythrocyte plasma membrane redox system: validation through in silico approach. *Org Med Chem Lett*.2:12.
- ✧ **Kinzler K.W., and Vogelstein B.(1996).**Lessons from Hereditary Colorectal Cancer. *Cell*, 87:159-170.
- ✧ **Kohler C. (2010).** L'appareil digestif. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC). Université Médicale Virtuelle Francophone. P : 14-18.
- ✧ **Lacopetta B.F., Grieu.and Amanuel B.(2010).** "Microsatellite instability in colorectal cancer." *Asia Pac J ClinOncol*. 6(4): 260-269.
- ✧ **Li F.Y., and Lai M.D. (2009).** "Colorectal cancer, one entity or three". *J Zhejiang UnivSci B*. 10(3): 219-229.
- ✧ **Li J., and Wand-Vederas J.C.(2009).**Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? *Science*. 325: 5-161.
- ✧ **Lu L., Xing D. and Ren N. (2012).** Pyrosequencing reveals highly diverse microbial communities in microbial electrolysis cells involved in enhanced H₂ production from waste activated sludge. *Water Research*. 46(7):2425–2434.
- ✧ **Lu L., Xing D. and Ren N. (2012).** Pyrosequencing reveals highly diverse microbial communities in microbial electrolysis cells involved in enhanced H₂ production from waste activated sludge. *Water Research*. 46(7):2425–2434.
- ✧ **Mahalakshmi R., Priyanga J., Vedha Hari B.N.,Bhakta-CuhaD. and GuhaG.(2020)** .Hexvalent chromium –induced autophagic death of WRL-68 cells is mitigated by aqueous extract of *Cuminum cyminum* L.seeds .3 *botech* .10(191):1-13
- ✧ **Malik, R., Kamath, N.(2011).** Anorectal mucinous adenocarcinoma in child: a case report. *Eur J Pediatr*, 170, 1461-3.

Référence Bibliographiques

- ✧ **Mármol I., Sánchez-de-Diego C., PradillaDieste A., Cerrada E .and Rodriguez Yoldi M.J.(2017).** Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer.

- Mofasseri M .,et al (2020).** Cuminum cyminum fruits as source of luteolin-7-O-glucoside, potent cytotoxic flavonoid against breast cancer cell lines. *Natural Product Research.* 34(11): 1602–1606.
- ✧ **Mohamed D.A., Hamed I. M .and Fouda K.A. (2018).** Antioxidant and anti-diabetic effects of cumin seeds crude ethanol extract. *J. Biol. Sci.* 18: 251-259.
- ✧ **Nadeem M.,and Asaid R.(2012).**cumin (*Cuminum Cyminum*) as a potential source of antioxidants .Pak j food Sci.22:101.
- ✧ **Nalini N., Manju V.and Menon V.P.(2006).** Effect of spices on lipid metabolism in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon carcinogenesis. *Journal of Medicinal Food*9: 237-245.
- ✧ **Nalini N., Sabitha, K., Viswanathan, P.and Menon V.P. (1998)** .Influence of spices on the bacterial (enzyme) activity in experimental colon cancer. *J Ethnopharmacol.* 62: 15-24.

- ✧ **Nucci M.R., Robinson C.R .and Longo P.(1997).**Phenotypic and genotypic characteristics of aberrant crypt foci in human colorectal mucosa. *Hum Pathol*,28:1396-1407.

- ✧ **Pandey S., Patel M.K., Mishra A and Jha B. (2015).** Physio-biochemical composition and untargeted metabolomics of cumin (*Cuminum cyminum* L.) make it promising functional food and help in mitigating salinity stress.PLoS ONE.10(12), 1–25.

- ✧ **Patil S.B., TakalikarS.S., JoglekarM.M., HaldavnekarV.S.and ArvindekarA.U. (2013).** Insulinotropic and β -cell protective action of cuminaldehyde, cuminol and an inhibitor isolated from *Cuminum cyminum* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br. J. Nutr.*, 110: 1434-1443.

- ✧ **Pebret F. (2003).**anatomie physiologie. 6 édition revue et augmentée:314

Référence Bibliographiques

- ✧ **Perse M.,and Sirar A .(2011).** Morphologique et moléculaire Modifications de la 1,2-diméthylhydrazine et de l'azoxyméthane Induction de la carcinogénèse du côlon chez la souris. *J Biomed Biotechnol.*473964, 1-14.
- ✧ **Perše, M., Cerar, A. (2011).**Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J. Biomed. Biotechnol.* 473964–473978.
- ✧ **Picon P.D.,PiconR.V .,Costa A.F.,Sander G.B.,Amaral K.M.,Aboy A.L.and Henrique A.T.(2010).**Randomized clinical trial of phytotherapeutic compound containing *Pimpinella ansium* ,*foeniculum vulgare* ,*Sambucus nigra* ,and *Cassia augustifolia* for chronic constipation .*BMC Complement Altern Med* .10(17):17.
- ✧ **Pierre M., and Lys M.(2007).**Secrets des plantes .France :53p.
- ✧ **Pino M.S .,and Chung D.C.(2010).** The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology.*138:2059-2072.
- ✧ **Pitot H.C. (1993).** The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer.*72(S3):962–70.
- ✧ **Ploese J.M. (2006).**La culture des plantes aromatique .Artémis .94p.
- ✧ **Prakash E., and Gupta D.K. Cytotoxic activity of ethanolic extract of *Cuminum cyminum* Linn against seven human cancer cell line. (2014).** *Univers J Agric Res* 2:27-30.
- ✧ **Prodel M. (2022).**Noms dialectaux des végétaux de la Corrèze.Paris :6p.
- ✧ **Rajagopalan H.,and Lengauer C.(2004).***Aneuploidy and cancer.* *Natur.*432(7015):338-41.
- ✧ **Raju J.(2008).** Azoxymethane-induced rat aberrant crypt foci: relevance in studying chemoprevention of colon cancer. *World J. Gastroenterol.* 21, 6632–6635.
- ✧ **Reddy B.S. (2007).** Strategies for colon cancer prevention: Combination of chemopreventive agents. *Subcell. Biochem.* 42: 213–225.
- ✧ **Rodrigues M.A., Silva L.A., Salvadori D.M., De Camargo J.L. and Montenegro M.R. (2003).** Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short and

Référence Bibliographiques

medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats. *Braz J Med Biol.* (35): 351-5.

- ✧ **Rodrigues M.A., Silva L.A., Salvadori D.M., De Camargo J.L. and Montenegro M.R. (2003).** Aberrant crypt foci and colon cancer: comparison between a short and medium-term bioassay for colon carcinogenesis using dimethylhydrazine in Wistar rats. *Braz J Med Biol.*(35): 351-5.
- ✧ **Rouvière H., and Delmas A. (2002).** Anatomie humaine descriptive topographique et fonctionnelle, Tome 2 tronc.15 édition. Paris
- ✧ **Rubio L., Motilva M.J. and Romero M.P. (2013).** Recent advances in biologically active compound in herbs and spices: a review of the most effective antioxidant and anti-inflammatory active principles. *Crit Rev food Sci Nutr.*53:943–953.
- ✧ **Sahana K ., Nagarajan S.and Rao M.(2011).**Cumin (*Cuminum cyminum* L)Seed Volatile Oil: Chemistry and Role in Health and Disease Prevention ,*Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention* .417-427.
- ✧ **Shanmugam N .,and Gurusamy V. (2015).** Colorectal cancer and its management: Review.
- ✧ **Sherwood L. (2006).** Physiologie humaine: a human perspective. De Boeck Supérieur.
- ✧ **Shojaii A., and Fard M.A.(2012).**Review of pharmacological Properties and Chemical Constituents of Pimpinella anisum .Int .Sch .Res.Netw .ISRN Pharm.
- ✧ **Shpitz B., Bornstein Y.and Mekori Y. (1998).**Aberrant crypt foci in human colons : distribution and histomorphologic characteristics. *HumPathol*, 29:469-475.
- ✧ **Singh G., Kapoor I.P., Pandey S.K.and Singh U.K.(2002).**Studies of essential oils .Part 10;antibacterial activity of volatile oils of some spices . *Phototherapy Research* .16(7):680-2.
- ✧ **Singh N.,Yadav SS., Kumar S. and Narashiman B.(2021).** Areview on traditional uses ,phytochemistry , pharmacology n,and clinical research of dietary spice Cuminum cyminum L.*Phytotherapy Research* .1-24.
- ✧ **Singh R.P.,Gangadharappa H.V .and Mruthunjaya K.(2017).**Cuminum cyminum A populer spice : An Updated Review ,*Pharmacogony journal* .9(3):1011-1022.

Référence Bibliographiques

- ✧ **Siu I.M., Pretlow T.G., Amini S.B .and Pretlow T.P.(1997).** Identification of Dysplasia in Human Colonic Aberrant Crypt Foci. *Am J Patho.*150(5):13-1805.
- ✧ **Stevens A ., and Lowe J. (2006).** Histologie humaine. 3 édition : 220
- ✧ **Stone E.L., Lee S.H., Ismail M.N.and Fukuda M.(2010).** Characterization of mice with targeted deletion of the gene encoding core 2 beta1,6-N-acetylglucosaminyltransferase-2. *MethodsEnzymol.* 479:155-172.
- ✧ **Teimouri H., Rezaei M., Abbaszadeh S. and Azadpour M. (2019).** The effects of aqueous extracts of Cuminum cyminum L. and Pimpinella anisum L. seeds on the improvement of irritable bowel syndrome compared with Loperamide in rats. *International Journal of Biology and Chemistry.* 12, 1: 41.
- ✧ **Van Wyk E.B., and Wink M. (2017).** Medicinal Plants of the world.2 édition : 262p.
- ✧ **Wanner J., Bail S., Jirovetz .,Schmidt E., Gochev V.,GirovaT., et al.(2010).** Chemical composition and antimicrobial activity of cumin oil (Cuminum Cyminum, Apiaceae) .*Natural product Communications .*5(9) :1355-1358.
- ✧ **WeiJ.,Zhang X., Bi.,Y.,Miao R.,Zhang Z.and Su.,H.(2015).** Anti inflammatory effects of cumin essential oil by blocking JNK, ERK, and NF- κ b signaling pathways in LPS –stimulated RAW264.7 cells .*Evidence –based Complementray and alternative medicine : Ecam .*20150:474509.
- ✧ **Welsch U.,and Dhem A. (2004).** Précis d’histologie. Édition Lavoisier. P 343-344
- ✧ **Willatgamuwa S.,Platel K., Saraswathi G. and Srinivasan k.(1998).** Anti diabetic influence of dietary cumin seeds (Cuminum Cyminum) in streptozotocin induced diabtetic rats .*Nutrition Research .*18:13-142
- ✧ **Winola O.A., and Afolayan A.J. (2015).** The antibacterial, phytochemicals and antioxidants evaluation of the root extracts of Hydnora Africana Thunb. Used as antidiysenteric in Eastern Cape Province, South Africa. *BMC Complement Altern Med .* 15:307.
- ✧ **Zohary D., and Hopf M.(2000).** Domestication of plants in old world .3 rd ed .University Press.206p

Résumé:

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet chimioprotecteur et l'activité anticancéreuse *in vivo* de l'extrait aqueux sec des plantes aromatiques "*Cuminum cyminum L*" et "*Pimpinella anisum L*", contre les lésions précancéreuses colique induites chimiquement chez le rat *Albions Wistar* par le carcinogène DMH.

Notre travail a été réalisée sur un groupe de 27 rats femelles qui ont été répartis en 5 lots: un lot témoin, un 2^{ème} lot (DMH) a reçu une injection intra-péritonéale de 20 mg/kg de DMH, une fois par semaine pendant deux semaines, le 3^{ème}, le 4^{ème} et le 5^{ème} lot ont reçu un gavage quotidien de **300mg/kg de Cum, 300mg/kg de Pim et 300 mg /kg de Mélange** respectivement, une semaine avant l'injection du carcinogène, pendant 6 semaines. Les résultats obtenus montrent:

- Une apparition des lésions précancéreuses au niveau de la muqueuse colique chez des rats traités par le DMH seul et les rats traités par la combinaison (DMH+extrait). Cette apparition des FCA témoigne l'initiation de la cancérogenèse colique.
- Une diminution significative du nombre totale des FCA par colon chez le groupe des rats traités par l'extrait aqueux *Cuminum cyminum L* en comparaison avec le groupe DMH.
- Une diminution très hautement significative de la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution des FCA à 1cryptes dans les lots (3, 4,5).
- Une baisse significative du nombre de FCA dans le colon moyen chez les rats traités par **(DMH+Cum),(DMH+Pim),(DMH+Mélange)** par rapport à ceux traités par le **DMH** seul.

Nos résultats montrent que le *Cuminum Cyminum* et *Pimpinella Anisum* ainsi que le mélange ont pu atténuée la formation et le développement des lésions pré-néoplasique induites chimiquement chez le rat.

Mots clés: *Cuminum Cyminum* , *Pimpinella Anisum*, DMH, lésions précancéreuses, Cancer colique, FCA.

Abstract

The aim of our study is to evaluate the chemoprotectant effect and anti-cancer activity in vivo of the dry aqueous extract of the aromatic plants "*Cuminum cyminum L*" and "*Pimpinella anisum L*", against chemically-induced precancerous colic lesions in the *Albions Wistar* rat by the carcinogen DMH.

Our work was carried out on a group of 27 female rats that were divided into 5 groups: a control group, a 2nd group (DMH) received an intra-peritoneal injection of 20 mg/kg of DMH once a week for two weeks, the 3rd, 4th and 5th group received a daily gauge of **300mg/kg Cum, 300mg /kg Pim and 300 mg /kg Mixture**, respectively, one week before DMH administration, for 6 weeks. The results obtained show:

- An appearance of precancerous lesions in the colonic mucosa of rats treated with DMH alone and rats treated by the combination (DMH+ extract). This appearance of FCAs testifies to the initiation of colon carcinogenesis.
- A significant decrease in the total number of FCAs per colon in the rat group treated with *Cuminum cyminum L* aqueous extract compared to the DMH group
- A very significant decrease in the crypt multiplicity of precancerous lesions, this appears in the decreases of foci with 1crypt in groups (3, 4,5).
- Significant decrease in the number of FCAs in the middle colon in rats treated by **(DMH+Cum), (DHH+Pim), (DHF+Mixture)** compared to those treated with DMH alone.

Our results show that *Cuminum Cyminum* and *Pimpinella Anisum* as well as the mixture were able to attenuate the formation and development of chemically-induced pre-neoplastic lesions in rats.

Key words : *Cuminum Cyminum*, *Pimpinella Anisum*, DMH, Precancerous lesions, colon cancer, FCA.

ملخص

إن الهدف من دراستنا هو تقييم التأثير الوقائي والنشاط المضاد للسرطان في الجسم الحي للمستخلص المائي الجاف للنباتات العطرية "*Pimpinella anisum L*" و "*Cuminum cyminum L*" ضد جروح ما قبل الأورام المستحدثة كيميائياً في جردان *Albions Wistar* بواسطة مادة مسرطنة DMH .

تم تنفيذ عملنا على مجموعة مكونة من 27 أنثى من الجرذان ، والتي تم تقسيمها إلى 5 مجموعات: مجموعة شاهد ، المجموعة الثانية (DMH) تلقت جرعة 20 ملغ/كغ من مادة DMH المسرطنة ، عن طريق الحقن داخل الصفاق مرة واحدة في الأسبوع لمدة أسبوعين، تلقت الدفعة الثالثة والرابعة والخامسة تجريب يومي مابين **300mg/kg de Cum** و **300 mg /kg de Mélange** على التوالي، أسبوعاً قبل حقن DMH ، لمدة 6 أسابيع. تظهر النتائج ما يلي:

- ظهور جروح ما قبل الأورام في الغشاء المخاطي للقولون في جميع الجرذان التي تم حقنها ب DMH وحده أو DMH مع المستخلص المائي. والذي يدل على بداية التسرطن القولوني.
 - انخفاض العدد الإجمالي لـ FCA لكل قولون في مجموعة الجرذان المعالجة بالمستخلص المائي *Cuminum* بشكل كبير ، وهذا بالمقارنة مع مجموعة DMH.
 - انخفاض كبير في جروح ما قبل الأورام ، يظهر هذا الانخفاض في البؤر ذات 1 أقبية في المجموعات (3، 4، 5).
 - انخفاض ملحوظ في عدد FCA في القولون الأوسط في الفئران المعالجة بـ (DMH + Cum) ، (DMH + Pi) ، (DMH + m) مقارنة بالفئران المعالجة بـ DMH فقط.
- أظهرت نتائجنا أن *Cuminum Cyminum* و *Pimpinella Anisum* ، بالإضافة إلى مزيجها ، يمكن أن تبطئ تشكيل وتطور جروح ما قبل الأورام المستحدثة كيميائياً في الجرذان .
- الكلمات المفتاحية :** *Pimpinella Anisum* ، *Cuminum Cyminum* ، DMH ، جروح ما قبل الأورام ، سرطان القولون.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Kifouche Asma
Belaidi Nourhane

Intitulé : Etude de l'effet chimiopréventif des extraits aqueux de *Cuminum cyminum* et *Pimpinella anisum* contre les lésions précancéreuses induites chez le rat

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

Résumé

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'effet chimioprotecteur et l'activité anticancéreuse *in vivo* de l'extrait aqueux sec des plantes aromatiques "*Cuminum cyminum L*" et "*Pimpinella anisum L*", contre les lésions précancéreuses colique induites chimiquement chez le rat *Albions Wistar* par le carcinogène DMH.

Notre travail a été réalisée sur un groupe de 27 rats femelles qui ont été répartis en 5 lots: un lot témoin, un 2^{ème} lot (DMH) a reçu une injection intra-péritonéale de 20 mg/kg de DMH, une fois par semaine pendant deux semaines, le 3^{ème}, le 4^{ème} et le 5^{ème} lot ont reçu un gavage quotidien de **300mg/kg de Cum, 300mg/kg de Pim et 300 mg /kg de Mélange** respectivement, une semaine avant l'injection du carcinogène, pendant 6 semaines. Les résultats obtenus montrent:

- Une apparition des lésions précancéreuses au niveau de la muqueuse colique chez des rats traités par le DMH seul et les rats traités par la combinaison (DMH+extrait). Cette apparition des FCA témoigne l'initiation de la cancérogenèse colique.
- Une diminution significative du nombre totale des FCA par colon chez le groupe des rats traités par l'extrait aqueux *Cuminum cyminum L* en comparaison avec le groupe DMH.
- Une diminution très hautement significative de la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution des FCA à 1cryptes dans les lots (3, 4,5).
- Une baisse significative du nombre de FCA dans le colon moyen chez les rats traités par **(DMH+Cum),(DMH+Pim),(DMH+Mélange)** par rapport à ceux traités par le **DMH** seul.

Nos résultats montrent que le *Cuminum Cyminum* et *Pimpinella Anisum* ainsi que le mélange ont pu atténuer la formation et le développement des lésions pré-néoplasique induites chimiquement chez le rat .

Mots-clefs : *Cuminum Cyminum* , *Pimpinella Anisum*,DMH, lésions précancéreuses, Cancer colique, FCA.

Laboratoire de recherche :

Laboratoire (Biochimie, 12,15), Animalerie de SNV- Université Frères Mentouri, Constantine 1

Président du jury : CHETTOUM Aziz (Pr - UFMC 1).
Encadrant : RAHMOUNE Houria (MAA - UFMC 1).
Examineur : MESSAOUDI Saber (MCA - UFMC 1).

Date de soutenance: 20/06/2023