

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 :

---

**Le mélanome cutané : Propriétés anti-inflammatoire du pollen et de la cire sur un modèle murin d'inflammation aigue**

---

Le : 17 /06/2023

Présenté par : -MERAHI Khaoula  
-YNINEB Ahlem

Jury d'évaluation :

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

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

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

Année universitaire  
2022 - 2023

## ***Remerciements***

*Au terme de ce travail, nous remercions **DIEU** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Nos remerciements et notre grande gratitude s'adressent à notre encadreur **Mme ARIBI BOUTHEINA** pour son soutien et aide, ses encouragements et ses précieux conseils tout au long de notre travail*

*Nos vifs remerciements allons aux membres du jury **Mr MESSAOUDI SABER** et **Mme MECHATI CHAHINEZ** d'avoir accepté d'évaluer ce modeste travail et de l'enrichir par leurs propositions*

*Un vibrant hommage aux corps enseignants et administratif de la faculté science de la nature et de la vie qui n'ont pas ménagé leurs efforts pour nous assurer une formation de qualité durant tout notre parcours académique*

## **Dédicaces**

*C'est avec l'aide et la grâce du DIEU que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie ...*

*A celui qui m'a toujours appris comment réfléchir avant d'agir*

*A celui qui m'a soutenu tout au long de ma vie scolaire*

*A celui qui n'a jamais épargné un effort pour mon bien*

***Mon très cher père AISSA, que dieu le garde***

*La prunelle de mes yeux, l'espoir de ma vie*

*Celle qui m'a entourée de son amour et de sa tendresse*

***A ma très cher mère ZAHIA, que dieu la garde***

***A ma sœur Madiha***

*Tu as été comme une mère pour moi merci pour tes conseils, ton amour, ton aide et tes encouragements*

***A mes frères Ameer et Zino***

*Pour leur amitié, disponibilité et gentillesse*

***A mon cher mari Wassim***

*Pour sa patience, son soutien et ses nombreux encouragements, je ne te remercierai jamais assez*

*A mes chers neveux nièce Nina, Khalil, Joud, Jaouad et Anes*

*Je vous souhaite beaucoup de succès dans vos vies*

*A ma directrice de recherche Mme ARIBI*

*Sans oublier ma binôme Ahlem, qui m'a apporté une aide précieuse dans ce mémoire*

*A tous mes amis et mes camarades de la promo Master 2 Immunologie Moléculaire et Cellulaire, en témoignage des années passées ensemble, je leur souhaite beaucoup de réussite*

***KHAOULA***

Je dédie ce mémoire à

**A mes parents bien-aimés**

**Abdallah et Warda**

En reconnaissance de tout l'amour et de toute l'affection que vous n'avez jamais cessé de me prodiguer.

Il n'est pas de mots assez forts pour exprimer mon immense amour et ma profonde Gratitude pour tous les sacrifices et les efforts qu'avez consentis pour mon éducation.

Vous m'avez toujours guidé, soutenue, conseillé avec la plus grande des sagesses. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder santé et longue vie afin que je puisse Vous combler à mon tour sans jamais vous décevoir.

**A mes très chères sœurs SAMIA et SOUHA**

**A mes très chères frères NASSER, HOUSSEM et KHALED**

Tous les mots n'expriment pas mon amour et ma gratitude pour vous. Vous qui m'avez soutenu tout au long de mon parcours. Que Dieu vous donne santé et vous garde, et vous procure bonheur, et grand succès.

**A ma directrice de recherche Mme ARIBI**

**A ma binôme KHAOULA**

Qui m'a beaucoup aidé dans ce mémoire

**A tous mes amis (es) et mes camarades de la promo Master 2 immunologie MC**

Pour de bons moments et de bons souvenirs

**.Et à tous ceux qui me sont chers...**

***AHLEM***

# *Liste des matières*

## Table de matière

<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Remerciement</b>	
<b>Dédicace</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Liste des illustrations</b>	
<b>Introduction</b>	
<b>Patrie bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Mélanome cutané</b>	
I. Généralité	2
I.1. la peau	2
I.2. Histologie de la peau	2
I.2.1. L'épiderme	3
I.2.2. Le derme	4
I.2.3. L'hypoderme	4
II.1 La production de la mélanine	4
II.1.1 Le développement des mélanocytes	4
II.1.2 La mélanogenèse	5
II.1.3 Les rôles physiologiques des mélanines	5
II.1.4 Le contrôle enzymatique de la mélanogenèse	5
II.1.5 La carcinogenèse	6
III.1 Le cancer de la peau	7
III.2 Le mélanome cutané	8
III.2.1 Les facteurs de risque	8
III.2.1.1 Les facteurs génétiques	8
III.2.1.2 Les facteurs environnementaux	9
III.2.1.3 Le phototype	10
III.2.1.4 Les antécédents familiaux	10
III.2.1.5 La présence de nævus	10
III.2.1.6 Etat immunitaire et infections	11
III.2.2 Les types cliniques du mélanome cutané	11
III.2.2.1 Mélanome à extension superficielle	11
III.2.2.2 Le mélanome malin nodulaire	11
III.2.2.3 Le mélanome lentigineux des extrémités	12
III.2.2.4 Le mélanome de Dubreuilh	12
III.2.3 La Classification	13
III.2.4 Diagnostic	15
III.2.5 Traitement	16
III.2.5.1 La chirurgie	16
III.2.5.2 Immunothérapie	16
III.2.5.3 Chimiothérapie	17
III.2.5.4 Radiothérapie	17
<b>Chapitre II : Les produits des ruches</b>	
I. Pollen	18

I.1. Phénomène de pollinisation	18
I.2. Conditionnement et conservation	18
I.3. Composition chimique du pollen	19
I.4. Activités biologiques du pollen	20
I.4.1. Activité anti-inflammatoire	20
I.4.2. Activité antioxydant	20
I.4.3. Activité immuno-stimulante	20
I.4.4. Activité anti-cancéreuse	20
I.4.5. Activité détoxifiante	21
I.4.6. Activité anti-athérosclérotique	21
I.4.7. Apport nutritionnel	21
II. La cire	22
II.1. Conservation de la cire	22
II.2. Différents types de cire	23
II.2.1. Cire des vieux rayons	23
II.2.2. Cire d'opercules	23
II.2.3. Cire jaune (Cera falva)	24
II.2.4. Cire Blanche (Cera alba)	25
II.2.5. Cire gaufrée	25
II.3. Composants de la cire	25
II.4. Caractéristiques physico-chimiques et sensorielles	27
II.5. Activités biologiques de la cire	28
II.5.1. Activité anti-microbienne	28
II.5.2. Activité anti-inflamatoire	28
<b>Partie 2 : Partie pratique</b>	
I. matériels et méthodes	30
I.1. Matériel	30
I.1.1. Produits la ruche	30
I.1.1.1. Pollen	30
I.1.1.2. Cire	30
I.2. Méthodes	31
I.2.1 Préparation de l'onguents à base de pollen et à base de la cire de l'abeille <i>Apis mellifera</i>	31
I.2.2. Choix des animaux	32
I.2.3. procédures expérimentaux	32
II. méthodes	33
II. 2.1 Traitement des souris	33
II.1.1. Xylène	34
II.2. Les paramètres suivis au cours du traitement	35
II.2.1 le poids	35
II. 2.2 Aliment	35
II.2.3 Dissection et prélèvement d'organes	36

II.3 Les paramètres suivis après l'induction de l'inflammation	36
II.3.1 Evaluation de l'œdème	36
II.3.2 Mensuration de poids des oreilles gauche et droite	37
III. Analyses statistiques	38
<b>Résultats et Discussion</b>	
I. L'effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment	39
I.1.Le pollen et la cire	39
I.1.1. variation du poids	39
I.1.2.Consommation de l'aliment	40
II. photographie de l'oreille droite des souris	42
III. Pourcentage d'inhibition de l'œdème	44
<b>Conclusion</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	
<b>Résumé</b>	

# *Liste des abréviations*

### Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ALAT</b>	Alanine Aminotransférase
<b>ALM</b>	mélanome lentigineux des extrémités
<b>AMPC</b>	Adénosine monophosphate cyclique
<b>AOC</b>	albinisme oculo-cutané
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique messenger
<b>ASAT</b>	Aspartate Aminotransférase
<b>CBC</b>	carcinome basocellulaire
<b>CF</b>	Cera Flava
<b>CSC</b>	Carcinome spinocellulaire
<b>CTLA-4</b>	cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4
<b>DM</b>	mélanome de Dubreuilh
<b>IFN <math>\alpha</math></b>	Interféron alpha
<b>JdE</b>	jonction dermo-épidermique
<b>kDa</b>	kilo Dalton
<b>MAPk</b>	Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>NMM</b>	mélanome malin nodulaire
<b>PAL</b>	Phosphatase alcaline
<b>PD-1</b>	programmed death-1
<b>PGE2</b>	prostaglandine E2
<b>PGI1</b>	prostaglandine I2
<b>PI3K</b>	phosphoinositide 3-kinase
<b>PTEN</b>	Phosphatase and Tensin Homolog
<b>RGP</b>	radial growth phase
<b>SSM</b>	Mélanome à extension superficielle
<b>TNM</b>	Tumor Node Metastasis
<b>TRP1</b>	Tyrosinase-related protein 1
<b>TRP2</b>	Tyrosinase-related protein 2
<b>UICC</b>	Union internationale contre le cancer
<b>UV</b>	Ultra-violet
<b>VGP</b>	vertical growth phase
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	micromètre

# *Listes des illustrations*

## Liste des figures

<b>Titre</b>		<b>Page</b>
<b>Figure 01</b>	Structure	<b>2</b>
<b>Figure 02</b>	Représentation schématique de la peau humaine et de ses principaux composants	<b>3</b>
<b>Figure 03</b>	Les quatre populations cellulaires de l'épiderme	<b>3</b>
<b>Figure 04</b>	Les différents types du cancer cutané A) Un mélanome (B) CBC (C) CSC	<b>5</b>
<b>Figure 05</b>	Les différents modèles de progression du mélanome	<b>10</b>
<b>Figure 06</b>	Mélanome superficiel avec nodule inférieur	<b>11</b>
<b>Figure 07</b>	Mélanome nodulaire pigmenté	<b>12</b>
<b>Figure 08</b>	Mélanome lentigineux	<b>12</b>
<b>Figure 09</b>	Le mélanome de Dubreuilh des extrémités	<b>13</b>
<b>Figure 10</b>	Mélanome du dos chez une patiente de 55 ans ; lésion pigmentée évolutive, hétérogène en couleur avec apparition récente d'un nodule ulcéré	<b>16</b>
<b>Figure 11</b>	ABCDE approches du diagnostic du mélanome	<b>16</b>
<b>Figure 12</b>	Composition moyenne des pelotes de pollen	<b>20</b>
<b>Figure 13</b>	Cire d'abeille	<b>22</b>
<b>Figure 14</b>	Conservation de la cire	<b>23</b>
<b>Figure 15</b>	Cire noire d'opercules	<b>24</b>
<b>Figure 16</b>	Cire d'abeille jaune (brute)	<b>24</b>
<b>Figure 17</b>	Feuilles de cire gaufrée	<b>25</b>
<b>Figure 18</b>	Aspect général de Pollen	<b>30</b>
<b>Figure 19</b>	Aspect général de la cire	<b>31</b>
<b>Figure 20</b>	Aspect général de l'onguent préparé à base de la cire et à base du pollen.	<b>31</b>
<b>Figure 21</b>	Répartition des souris dans les lots	<b>32</b>
<b>Figure 22</b>	Application du traitement (cireet pollen) sur les oreilles des souris.	<b>34</b>
<b>Figure 23</b>	Application de déclofénacsodiquesur les oreilles des souris	<b>34</b>
<b>Figure 24</b>	Injection de xylène sous l'oreilledroite des souris	<b>35</b>
<b>Figure 25</b>	Mensuration du diamètre de l'oreille droit	<b>36</b>

<b>Figure 26</b>	Séparation des oreilles des souris	<b>37</b>
<b>Figure 27</b>	Mensuration du poids des oreilles avec une balance de précision	<b>37</b>
<b>Figure28</b>	Effet de (la cire ,la pollen)sur le poids des souris	<b>39</b>
<b>Figure29</b>	Effet de (la cire ,le pollen ) sur la consommation d'aliment	<b>40</b>
<b>Figure30</b>	Représentation photographique de l'oreille droite (œdémateuse) des souris dans le modèle d'inflammation induite par le xylène	<b>42</b>
<b>Figure31</b>	Effet de l'application locale du xylène sur le poids de l'oreille des souris chez Tous les groupes expérimentaux	<b>43</b>
<b>Figure32</b>	Effet de l'administration locale de la cire et le pollen sur l'œdème induit par le xylène	<b>44</b>

## Liste des tableaux

	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 01</b>	Les altérations génétiques dans le mélanome cutané	9
<b>Tableau 02</b>	Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané et de l'état cutané	10
<b>Tableau 03</b>	OMS Classification TNM Tumeurs malignes du mélanome cutanée-1	14
<b>Tableau04</b>	OMS Classification TNM Tumeurs malignes du mélanome cutanée-2	15
<b>Tableau 05</b>	Composition de la cire d'abeille	26
<b>Tableau 06</b>	Caractéristiques sensorielles et physico-chimiques de la cire d'abeille	27
<b>Tableau 07</b>	Traitement des souris	33
<b>Tableau 08</b>	L'effet de la cire et pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème	45

# *Introduction*

# Introduction

---

## Introduction

Plus de 65% des personnes souffrent d'inflammation déclenchée après un contact direct ou indirecte aux agents pathogènes **(OMS, 2016)**.

Il est bien connues que l'inflammation fait partie des réponses immunitaires. Quand l'inflammation aiguë échoue, il y aura développement d'une inflammation chronique conduisant dans certain cas à une variété de maladie y compris les cancers **(Aribi, 2016)**.

Le mélanome cutané est l'un des cancers malins les plus agressifs, représentant 10% des cancers de la peau, et il a un taux de mortalité d'environ 20% **(Ferlay et al., 2015)**. Son origine est une transformation tumorale des mélanocytes. Son incidence est augmentée au cours de la dernière décennie dans les pays où les habitants possèdent une peau claire **(Aadjou, 2014)**.

A ce jour, le traitement de ces maladies dispose de peu de solution qui vise à soulager les symptômes plutôt qu'à les guérir.

En Algérie, comme dans tous les pays du Maghreb et les pays en voie développement, l'utilisation de la médecine traditionnelle est largement acceptée, et certains Les herbes sont recommandées pour une utilisation seule ou en combinaison pour traiter l'inflammation.

Parmi les thérapies traditionnelles utilisées les produits de la ruche, comprennent le pollen, la cire, le miel et la gelée royale. Ils ont suscité un grand intérêt en raison de leur propriété thérapeutique. Aujourd'hui l'utilisation de ces produits par l'homme à des fins médicales constitue un domaine de recherche à port entière, qui est l'api thérapie **(Fratellone, 2016)**.

Le pollen a été impliqué parmi les thérapies traditionnelles pour leurs propriétés médicinales anti-inflammatoires. Il est riche en nutriments et en substances actives et est très énergisant grâce à sa forte teneur en glucides et en protéines. Il contient tous les acides aminés essentiels qui ne peuvent pas être synthétisés par le corps humain **(Campos, 2010)**.

La cire, richesse de nature aussi un produit précieux, peut fournir un revenu non négligeable. Son utilisation est basée sur ses propriétés et ses qualités physico-chimiques. Les cires sont encore largement utilisées dans différents domaines, est possédée des activités anti-inflammatoire et antimicrobienne **(Apimondia, 2001)**.

Nous avons effectué un travail basé sur l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base de pollen et un autre à base de la cire, notre étude est dirigée sur un modèle murin. Notre travail a été mené dans un cadre générale pour les objectifs suivants :

- Evaluer l'activité anti-inflammatoire de l'onguent préparé à base de pollen et un autre à base de la cire tous deux sont proviens de l'abeille *Apis mellifera*.
- Évaluer l'effet thérapeutique et estimer l'efficacité de l'application locale de pollen et cire proviens de l'abeille *Apis mellifera* par rapport à l'application locale de l'anti-inflammatoire de référence (Diclofénac).

# *Partie bibliographique*

# *Chapitre I: Le mélanome cutané*

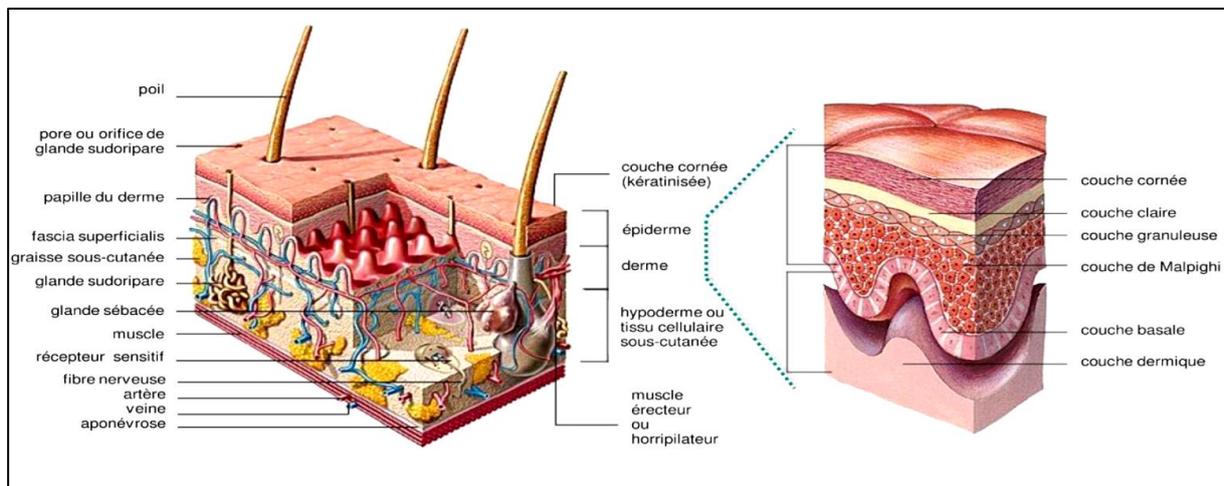
# Mélanome cutané

## I Généralité

### I.1 La peau

La peau est l'organe le plus grand et le plus important pour la survie du corps humaine. Sa surface représente 1.8m<sup>2</sup>, 15% du poids corporel, avec une épaisseur de 1.2mm (**figure 01**) (**Le Gay, 2015**). Sa structure histologique est adaptée à ses différentes fonctions :

- fonction de protection contre les différents types d'agression de l'environnement ;
- fonction de barrière et d'échanges entre le milieu extérieur et intérieur;
- fonction de thermorégulation ;
- fonction sensorielle (organe du toucher) ;
- fonction métabolique (synthèse de la vitamine D, métabolisme lipidique) (**Aadjou, 2014**).



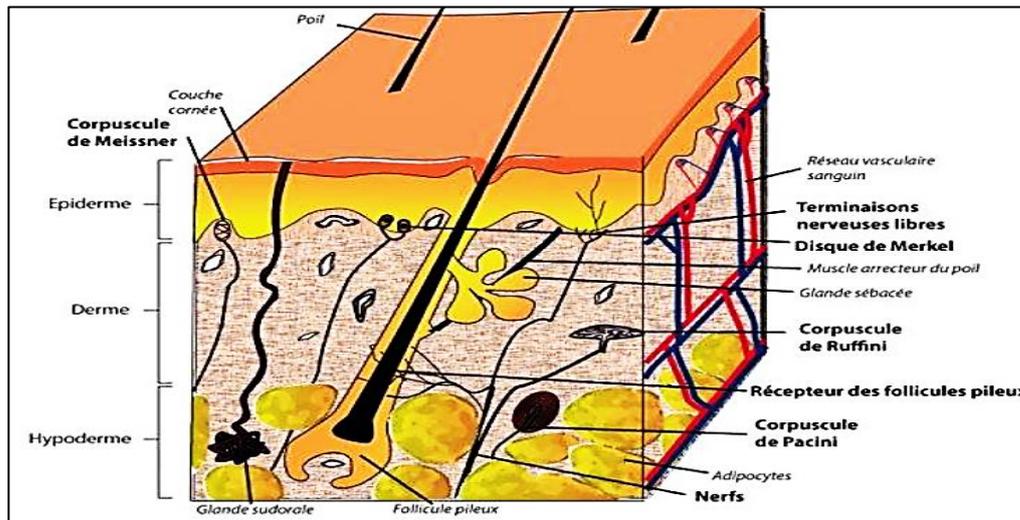
**Figure 01 : Structure de la peau avec les différentes couches (le Gay, 2015).**

### I.2 Histologie de la peau

En recouvrant tout le corps humain, la peau présente une structure compliquée, composée de 2 parties principales (**figure 02**) :

- La partie superficielle externe qui constitue l'épiderme.
- La partie interne, plus épaisse, constituée de derme et de l'hypoderme [(Crickx, 2005), (Bats, 2011)].

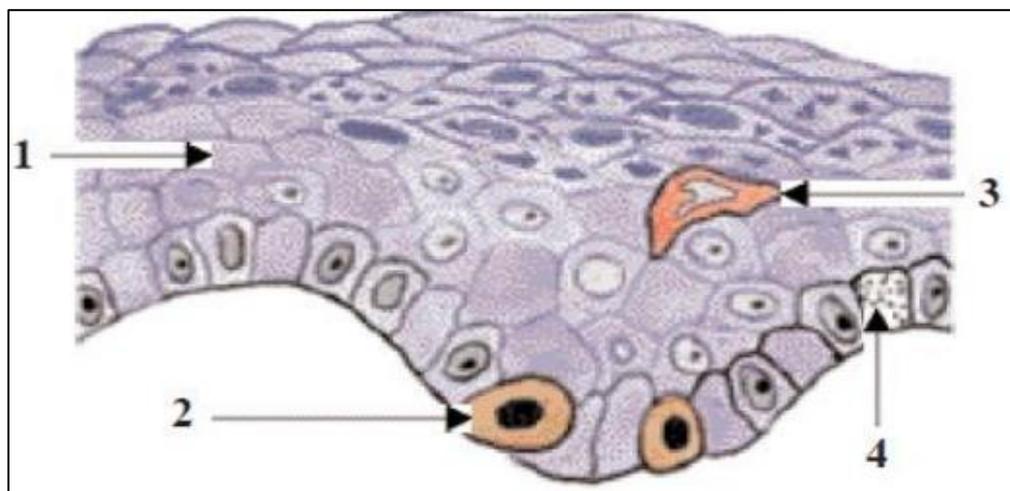
# Mélanome cutané



**Figure 02 : Représentation schématique de la peau humaine et de ses principaux composants (Michel, 2019).**

## I.2.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche superficielle de la peau. Il est en contact direct avec l'extérieure, peut se renouveler continuellement et il s'agit d'un épithélium pluristratifié (Laverdet *et al.*, 2018)(figure 03).



**Figure 03 : Les quatre populations cellulaires de l'épiderme (Crickx, 2005).**

1 : kératinocytes, 2 : mélanocytes, 3 : cellules immunocompétentes, 4 : cellules de Merkel

- les kératinocytes représentent 90% des cellules de l'épiderme et leur rôle fondamental est de former une barrière cutanée (Wong *et al.*, 2016).
- les mélanocytes se trouvent principalement dans la couche basale et certains d'entre eux dans le derme. En plus de la peau, les mélanocytes peuvent se trouver dans différentes localisations telles que les méninges, les muqueuses, la partie supérieure de l'œsophage

# Mélanome cutané

---

et les yeux, c'est la cause de l'existence de plusieurs types du mélanome (**Gesbert et al., 2018**). Il existe deux types des mélanocytes :

- A. les mélanocytes cutanés (classique) :** ce sont des cellules dendritiques ayant la capacité de synthétiser la mélanine, responsable de la pigmentation (de la peau, les poils et les cheveux).
- B. les mélanocytes non classiques :** elles se retrouvent dans l'œil (la rétine), l'oreille (cochlée), le cerveau (enveloppe meringuée), le cœur (enveloppe cardiaque) (**Gesbert et al., 2018**).

## I.2.2 Le derme

C'est un tissu conjonctivo-élastique constitué majoritairement de fibroblastes. Il contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles ainsi que des glandes sébacées (**Wong et al., 2016**).

Le derme assure à la fois la résistance et l'élasticité de la peau (**Wong et al., 2016**).

## I.2.3 L'hypoderme

Il s'agit d'un tissu conjonctif lâche reliant la peau aux organes sous-jacents. Il contient des adipocytes plus ou moins nombreux (pannicule adipeux), des gros vaisseaux, des nerfs et des fibres de collagène parallèles à la surface (**Ibrahim, 2015**).

L'hypoderme assure plusieurs rôles tels que la protection de la peau contre un choc, la thermorégulation et le stockage des acides gras (**Alexander et al., 2015**).

## II.1 La production de la mélanine

### II.1.1 Le développement des mélanocytes

Les mélanocytes de la peau proviennent de la crête neurale, une structure transitoire de l'embryon de vertébré, qui apparaît à la jonction entre l'ectoderme et le tube neural. Lorsque le sillon neural se referme, les cellules de cette crête s'individualisent puis migrent vers des localisations spécifiques où elles achèvent leur différenciation. Ainsi, les cellules de la crête neurale sont à l'origine de mélanocytes fonctionnels, sous l'influence de multiples stimuli, sont à l'origine des mélanocytes fonctionnels (**Montaudié et al., 2013**).

Elles sont présentes dans la peau et les follicules pileux ainsi que certains organes sensoriels ; tels que la rétine ou l'oreille interne et le système nerveux central. Dans la peau,

# Mélanome cutané

---

ces cellules sont situées dans la couche basale de l'épiderme ou dans la partie inférieure des follicules pileux.

Les mélanocytes sont considérés comme des cellules différenciées spécialisées dans la production de mélanine, un pigment impliqué dans la protection contre la lumière ultraviolette. La mélanine s'accumule dans des vésicules appelées mélanosomes, qui sont transférées aux kératinocytes via des extensions dendritiques (**Gandiniet al., 2005**).

## II .1.2 La mélanogenèse

La fonction principale des mélanocytes différenciés est la synthèse des mélanines ou mélanogenèse. Ce processus met en jeu différentes enzymes qui catalysent chacune des réactions conduisant à la formation des pigments mélaniques dans des organites spécialisés appelés les mélanosomes. Les enzymes les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la Tyrosinase-Related Protein 1 (TRP1) et la Tyrosinase-related protein 2 (TRP2). Ces trois enzymes possèdent environ 40 % d'homologie dans leur séquence en acides aminés, en particulier dans des régions importantes pour leur fonction (**Passeron et al., 2005**).

## II .1.3 Les rôles physiologiques des mélanines

1. Pigmentation constitutive de la peau, des cheveux et des poils.
2. Disponible en pigmentation ou bronzage.
3. La photo-protection.
4. Les mélanocytes pourraient être activement impliqués dans les processus immunitaires cutanés.
5. Les mélanocytes peuvent être protecteurs contre les effets nocifs des produits en séquestrant les substances toxiques (substances chimiques et pharmacologiques qui s'accumulent dans les tissus contenant de la mélanine) (**Zemel et al., 1995**).

## II.1.4 Le contrôle enzymatique de la mélanogenèse

- **La tyrosinase**

Elle est codée par le locus albino situé sur le chromosome 7 chez la souris et le chromosome 11 chez l'homme. Initialement, la tyrosinase est synthétisée sous forme d'une protéine de 55 kDa et mûrit en une protéine glycosylée de 75 kDa, après avoir subi des modifications post-traductionnelles.

En tant qu'enzyme limitant la vitesse de la mélanogenèse, la tyrosinase catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse de la mélanine : l'hydroxylation de la tyrosine en

# Mélanome cutané

---

3,4-dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Il présente également une activité dihydroxyindole oxydase. Des mutations au locus albinos chez les souris et les humains ont été identifiées. Chez l'homme, de telles mutations se manifestent comme le phénotype clinique de l'albinisme oculo-cutané (AOC) de type 1 (**Passeron *et al.*, 2005**).

- **La tyrosinase-related-protein 1**

La TRP1 est une protéine codée par le locus brown, se trouvant sur le chromosome 4 chez la souris et le chromosome 9 chez l'homme. Cette protéine glycosylée de 75 kDa joue un rôle essentiel dans l'oxydation de l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique. La mutation « brown » résulte de la substitution d'un résidu cystéine par une tyrosine dans le premier domaine riche en cystéine. Ce changement réduit l'activité enzymatique de TRP1 de 40%, et entraîne la production de mélanines brunes au lieu de mélanines noires. Chez l'homme, ces mutations sont liées à l'AOC de type 3 (**Passeron *et al.*, 2005**).

- **La tyrosinase-related-protein 2**

La TRP2, comme la tyrosinase et la TRP1, est d'abord produite sous la forme d'un précurseur de 55 kDa qui est mûri par une glycosylation pour donner une protéine d'environ 75 kDa. Elle possède la capacité d'isomériser le dopachrome en DHICA (**Passeron *et al.*, 2005**).

## II.1.5 La carcinogenèse

La transformation des mélanocytes en mélanome se déroule en plusieurs étapes. Les premières, considérées comme bénignes, vont de la formation d'un grain de beauté, au stade RGP (phase de croissance radiale ou phase de croissance horizontale). Dans un nævus, les mélanocytes se regroupent et perdent tout contact avec les kératinocytes. Au stade RGP, ils se reproduisent horizontalement et ne traversent pas la couche basale (**figure 05**).

Le passage du stade RGP au stade VGP (phase de croissance verticale) est important car les cellules se multiplient très activement de façon verticale, de plus en plus profondément dans le derme. La dernière étape de la transformation est lorsque la cellule maligne acquiert la capacité de métastaser. Au stade final, les cellules pénètrent dans la circulation sanguine et/ou lymphatique et colonisent de nouveaux tissus et organes (**Laurence *et al.*, 2007**).

Selon ce modèle linéaire de progression tumorale classiquement admis, toutes les cellules sont potentiellement tumorigènes et l'instabilité génétique détermine l'évolution de la

# Mélanome cutané

maladie. Le modèle est basé sur l'expansion clonale de populations ayant acquis des traits spécifiques en termes de prolifération suite à des mutations génétiques. Cette population est initialement homogène et se diversifie ensuite invariablement avec des événements génétiques qui donnent naissance à des sous-populations plus invasives (Laurence *et al.*, 2007).

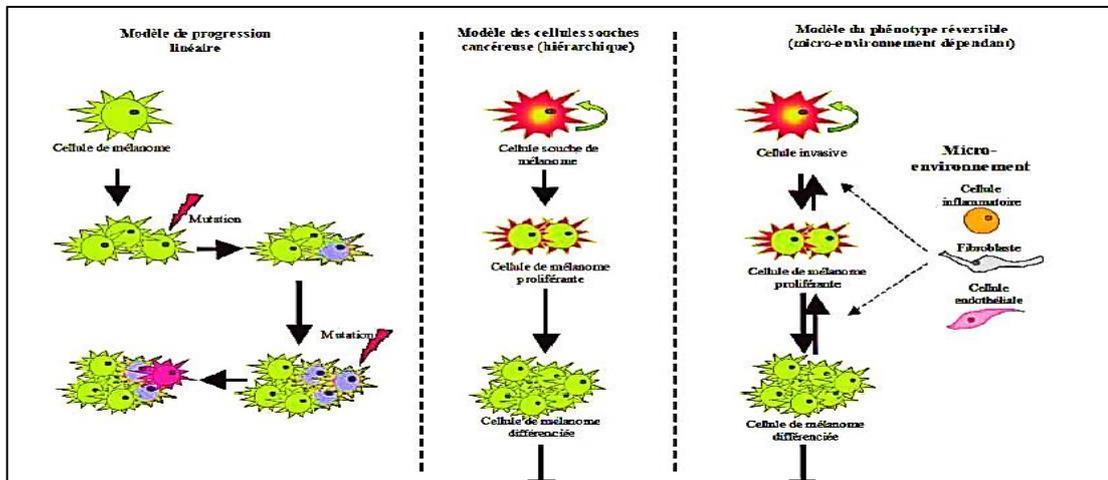


Figure 04 : Les différents modèles de progression du mélanome (Chartrain, 2011).

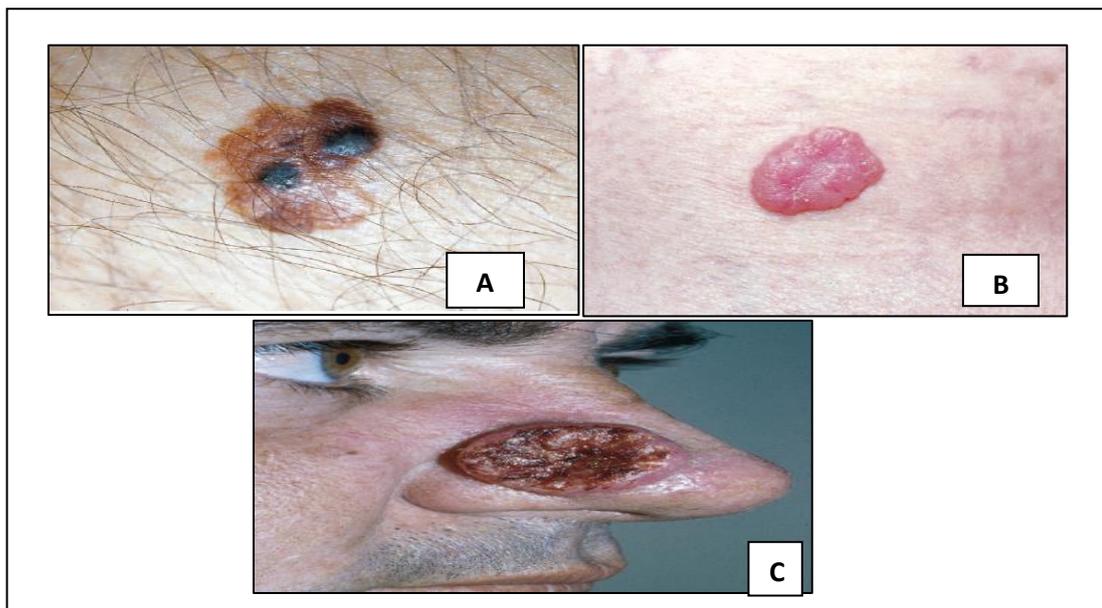
## III.1 Le cancer de la peau

Le cancer de la peau est l'un des problèmes majeur de la santé et il existe différents types (Laforest *et al.*, 2013).(figure 04).

- **Le carcinome basocellulaire (CBC)** :c'est le type le plus connues des cancers cutané, 80 %, et il est situé sur la tête et le cou. Il se caractérise par une ulcération de la peau sans évolution vers une forme métastatique (Gesbert *et al.*, 2018).
- **Le carcinome spinocellulaire (CSC)** : est le type le moins connus et les personnes avec une peau claire sont les plus exposées. Il commence avec une petite lésion prête à évoluer vers un CSC (Gesbert *et al.*, 2018).

# Mélanome cutané

- **Le mélanome cutané :** Le mélanome cutané est l'un des cancers malins les plus agressifs, représentant 10% des cancers cutanés, et il a un taux de mortalité d'environ 20% (**Ferlay *et al.*, 2015**). Il est développé à partir des mélanocytes qui vont se transformer en mélanocytes tumorales. Les personnes qui possèdent une peau claire ont plus de risque à développer un mélanome cutané à cause de la faible pigmentation des mélanocytes (**Gesbert *et al.*, 2018**).



**Figure 05 : Les différents types du cancer cutané (Bats, 2011).**

**(A)Un mélanome, (B) CBC, (C) CSC.**

## III.2 Le mélanome cutané

### III.2.1 Les facteurs de risque

#### III.2.1.1 Les facteurs génétiques

Le mélanome cutané est le cancer le plus hétérogène sur le plan génétique, épigénétique et dans l'expression génique (**Gesbert *et al.*, 2018**).

- Au niveau génétique, il existe de nombreuses mutations somatiques par million de base, environ 0.1 à 300 mutations.
- Au niveau épigénétique, il y a plusieurs modifications :
  - Méthylation et déméthylation de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique)
  - Modification post traductionnelle des histones.
  - Remodelage de la chromatine.
  - Altération des niveaux d'expression d'ARN (Acide Ribonucléique messenger) non codant.

## Mélanome cutané

D'autres gènes sont aussi impliqués dans le déclenchement du mélanome :

- **BRAF** : cette gène représente 50% cas de mélanome .
- **NARS** : ce gène est muté dans 30% des cas de mélanome et il participe à la voie de signalisation de la MAP kinase. Ces mutation sont présentes dans les nævus congénitaux, les mélanomes cutanés primitifs et les mélanomes métastatiques (**Gesbert et al., 2018**).
- **NF1** : dans 15% des mélanome, l'expression de NF1 dans les cellules souche embryonnaire est un signe de l'augmentation de l'activité des voies MAPK et AMP cyclique (**Allouche et al., 2015**) (tableau 1).

**Tableau 1 : Les altérations génétiques dans le mélanome cutané (Ibrahim et al., 2009).**

Gene	Mechanism	Frequency
<i>NRAS</i>	Activating mutation; Q61R most common mutation	56% in congenital nevi 33% in primaries 26% in metastases
<i>BRAF</i>	Constitutive activation; V600E most common mutation	66% in melanomas 82% in benign nevi
<i>PTEN</i>	Inactivation by deletion, mutation	30–40% in cell lines 10% in primaries
<i>p16<sup>INK4A</sup></i>	Inactivation by mutation, deletion, promoter methylation	30–70% in melanomas
<i>APAF1</i>	Inactivation by loss of heterozygosity; also by methylation	42% in melanomas
<i>MITF</i>	Gene amplification	11% in primaries 15% in metastases
<i>BCL-2</i>	Gene amplification	>90% of melanomas
<i>cKIT</i>	Activating mutations; gene amplification	28% melanomas on sun-damaged skin 0–18% in benign nevi
<i>TP53</i>	Mutation or deletion	1–5% in primaries 11–25% in metastases
<i>AKT3</i>	Activation	43–67% in sporadic melanomas 4% in benign nevi
<i>mTOR</i>	Activation	73% in melanomas: 77% in situ melanomas 67% invasive melanomas 75% metastases

### III.2.1.2 Les facteurs environnementaux

La survenue de brûlures et l'exposition au soleil fréquente dans l'enfance sont associées avec un risque relatif de mélanome autour de 2 à 4 (**Whiteman et al., 2001**).

L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux est évidente puisque l'exposition au soleil est surtout néfaste pour les individus qui ont la peau sensible et/ou présentent un nombre élevé de nævus. Le lien entre le mélanome et les expositions solaires est

## Mélanome cutané

reconnu depuis longtemps puisque les taux d'incidence du mélanome sont beaucoup plus élevés en Australie qu'en Europe (Dennis *et al.*, 2008).

### III.2.1.3 Le phototype

Les phototypes prédisposés mélanome cutané sont les sujets à peau clair et yeux bleu ou vert, même les gens aux cheveux roux ou blonds, car ils présentent un risque plus élevé de développer un mélanome ; à cause de la faible pigmentation. Alors la forte expression de mélanine constitue un facteur de protection (Bats, 2011) (Tableau 2).

**Tableau 2 : Risque relatif d'avoir un mélanome en fonction du phototype cutané et de l'état cutané (Gandini *et al.*, 2005).**

Catégories	Comparaison	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)
- Densité des éphélides	- Haute <i>versus</i> basse	2,1 (1,8-2,4)
- Phototype cutané	- I <i>versus</i> IV	2,1 (1,8-2,6)
	- II <i>versus</i> IV	1,8 (1,4-2,4)
	- III <i>versus</i> IV	1,8 (1,2-2,6)
- Couleur des yeux	- Verts <i>versus</i> bruns	1,6 (1,1-2,4)
	- Noisette <i>versus</i> bruns	1,5 (1,3-1,8)
	- Bleu <i>versus</i> bruns	1,5 (1,3-1,7)
- Couleur des cheveux	- Roux <i>versus</i> bruns	3,6 (2,6-5,4)
	- Blond <i>versus</i> bruns	2,0 (1,4-2,7)
	- Châtain <i>versus</i> bruns	1,6 (1,1-2,3)
- Couleur de la peau	- Clair <i>versus</i> foncés	2,1 (1,7-2,5)

### III.2.1.4 Les antécédents familiaux

Les études de membre de famille du premier degré, chez 23 000 patients atteints de mélanome, ont trouvé un risque cumulatif à vie de mélanome de 2,5% à 3%, ce qui est environ le double du risque de la population générale et lorsque deux ou plusieurs membres de la famille ont été diagnostiqués avec un mélanome avant l'âge de 30 ans, le risque cumulatif à vie pour les membres de la famille a augmenté de 14% (Brandt *et al.*, 2011).

### III.2.1.5 La présence de nævus

Les grains de beauté atypiques apparaissent assez fréquemment près de la puberté et restent actifs tout au long de l'âge adulte. Ils se transforment rarement en mélanome et sont essentiellement considérés comme un signe d'un risque accru, en particulier lorsque leur nombre atteint 100 ou plus. Le nævus atypique est maintenant considéré comme un facteur de risque pour ce type de cancer (Bats, 2011).

# Mélanome cutané

---

## III.2.1.6 Etat immunitaire et infections

Les immunosuppresseurs (azathioprine et la cyclosporine) sont classés par le Centre international de Recherche sur le Cancer comme causes de tous les types de cancer de la peau, surtout quand leur utilisation est pour une longue durée (Dreno, 2002).

## III.2.2 Les types cliniques du mélanome cutané

### III.2.2.1 Mélanome à extension superficielle

Le mélanome à extension superficielle (SSM) est le type de mélanome le plus fréquent (70% des mélanomes cutanés). Il est développé à partir des nævi préexistants, situés sur des zones non exposées au soleil. Il évolue en deux phases, une phase superficielle extensive durant environ 5ans puis une phase d'invasion en profondeur. Il est associé, en général à des épisodes répétés de brûlures solaires [(Choi *et al.*, 2011), (Aadjou, 2014)].

Ce type de mélanome regroupe les critères «**ABCDE** » (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleurs multiples, Diamètre > 5 mm, Évolution) (Aadjou, 2014)]. (Figure 06).



Figure 06 : Mélanome superficiel avec nodule inférieur (Aadjou, 2014).

### III.2.2.2 Le mélanome malin nodulaire

Le mélanome malin nodulaire (NMM) est le type le plus difficile à détecter (représente 15% à 30% des mélanomes). Il s'agit soit d'une tache pigmentée, plane ou mal limitée (parfois prise pour un hématome), soit d'une lésion achromique rosée et ulcérée confondue initialement avec une infection (verruge, mycose) ou avec une plaie traumatique (écharde). Cette bande peut révéler un mélanome de la matrice unguéale, mais aussi une tumeur bénigne, un nævus ou un lentigo. Une biopsie de la matrice unguéale est nécessaire (figure07) (Aadjou, 2014).



**Figure 07 : Mélanome nodulaire pigmenté (Aadjou, 2014).**

### **III.2.2.3 Le mélanome lentigineux des extrémités**

Le mélanome lentigineux des extrémités (ALM), est le sous-type de mélanome le plus courant chez les personnes avec une peau foncée, il représente 5% des mélanomes. Il est situé habituellement au niveau des ongles, des paumes ou la plante des pieds. La forme qui atteint les mains et les pieds présente une progression plus rapide de la maladie (**Bats, 2011**) (**figure08**).



**Figure 08 : Mélanome lentigineux (Aadjou, 2014).**

### **III.2.2.4 Le mélanome de Dubreuilh**

Le mélanome de Dubreuilh (DM), représente 5% des mélanomes, est développé chez les sujets qui sont exposés au soleil et il est localisé sur la tête et le cou. Cette tumeur est répandue chez les personnes âgée  $\geq 60$  ans à partir d'une mélanose, et correspond à une prolifération de la couche de l'épiderme qui peut devenir invasive dans le derme (**figure09**) (**Aadjou, 2014**).

## Mélanome cutané

---



**Figure 09 : Le mélanome de Dubreuilh (Aadjou, 2014).**

### **III.2.3 La classification**

La classification utilisée dans ce type de cancer est la classification TNM avec les stades de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cette dernière a établi une classification des mélanomes en stades pronostiques (I à IV) qui prend en compte l'épaisseur, l'index mitotique, l'ulcération de la tumeur (classification T), le statut du ganglion sentinelle, le nombre et le type d'invasion métastatique (classification N), le nombre de métastases viscérales et le taux sérique de LDH (classification M) (**Bachati, 2015**) (**figure 10**).

Les stades I et II correspondent à des mélanomes sans adénopathies (N0) ni métastases (M0). Les sous-groupes A, B ou C correspondent à des différences d'épaisseur (indice de Breslow). Les stades III et IV correspondent à des mélanomes ayant métastasés : Le stade III = métastases régionales ; Le stade IV = métastases à distance (**Bachati, 2015**).

Avec les résultats de l'examen anatomopathologique et du bilan d'extension initial, le stade de la maladie dans la classification UICC/AJCC est défini par les tableaux 2 et 3.

# Mélanome cutané

**Tableau 03 : OMS Classification TNM DU Tumeurs malignes du mélanome cutanée-1 (David, 2017).**

## Malignant Melanoma of Skin

(C00 0-C00 2, C00 8, C44 0-C44 9, C51 0-C51 2, C51 8-C51 9, C60 0-C60 2, C60 8-C60 9, C83 2)

### TNM Clinical Classification

#### T – Primary Tumour

The extent of the tumour is classified after excision. pT

#### N – Regional Lymph Nodes

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed  
 N0 No regional lymph node metastases  
 N1 Metastasis in one regional lymph node or intralymphatic regional metastasis without nodal metastases  
 N1a Only microscopic metastasis (clinically occult)  
 N1b Macroscopic metastasis (clinically apparent)  
 N1c Satellite or in-transit metastases without regional nodal metastasis  
 N2 Metastases in two or three regional lymph nodes, or intralymphatic regional metastasis with lymph node metastasis  
 N2a Only microscopic nodal metastasis  
 N2b Macroscopic nodal metastasis  
 N2c Satellite or in-transit metastasis with only one regional nodal metastasis  
 N3 Metastasis in four or more regional lymph nodes, or matted metastatic regional lymph nodes, or satellite(s) or in-transit metastasis with metastases in two or more regional lymph nodes  
 N3a Only microscopic nodal metastasis  
 N3b Macroscopic nodal metastasis  
 N3c Satellite(s) or in-transit metastasis with two or more regional nodal metastases

#### Note

Satellites are tumour nests or nodules (macro- or microscopic) within 2 cm of the primary tumour. In-transit metastasis involves skin or subcutaneous tissue more than 2 cm from the primary tumour but not beyond the regional lymph nodes

#### M – Distant Metastasis

- M0 No distant metastasis  
 M1 Distant metastasis\*  
 M1a Skin, subcutaneous tissue or lymph node(s) beyond the regional lymph nodes  
 M1b Lung  
 M1c Other non-central nervous system sites  
 M1d Central nervous system

#### Notes

\*Suffixes for M category

(0) lactic dehydrogenase (LDH) not elevated

(1) LDH – elevated

so that M1a(1) is metastasis in skin, subcutaneous tissue, or lymph node(s) beyond the regional lymph nodes with elevated LDH

No suffix is used if LDH is not recorded or is unspecified

### pTNM Pathological Classification

#### pT – Primary Tumour

- pTX Primary tumour cannot be assessed\*  
 pT0 No evidence of primary tumour  
 pTis Melanoma in situ (Clark level II)

#### Note

\*pTX includes shave biopsies and curettage that do not fully assess the thickness of the primary

- pT1 Tumour 1 mm or less in thickness  
 pT1a less than 0.8 mm in thickness without ulceration  
 pT1b less than 0.8 mm in thickness with ulceration or 0.8 mm or more but no more than 1 mm in thickness, with or without ulceration  
 pT2 Tumour more than 1 mm but not more than 2 mm in thickness  
 pT2a without ulceration  
 pT2b with ulceration  
 pT3 Tumour more than 2 mm but not more than 4 mm in thickness  
 pT3a without ulceration  
 pT3b with ulceration  
 pT4 Tumour more than 4 mm in thickness  
 pT4a without ulceration  
 pT4b with ulceration

#### pN – Regional Lymph Nodes

The pN categories correspond to the N categories

- pN0 Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0. Classification based solely on sentinel node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for sentinel node, e.g. (p)N1(sn)

#### pM – Distant Metastasis\*

- pM1 Distant metastasis microscopically confirmed

#### Note

\*pM0 and pMX are not valid categories

### Clinical Stage

**Tableau 04 : OMS Classification TNM du Tumeurs malignes du mélanome cutanée-2 (David, 2017).**

				Pathological Stage*			
Stage 0	pTis	NO	M0	Stage 0	pTis	NO	M0
Stage IA	pT1a	NO	M0	Stage IA	pT1a	NO	M0
Stage IB	pT1b	NO	M0	Stage IB	pT1b	NO	M0
	pT2a	NO	M0	Stage IB	pT2a	NO	M0
Stage IIA	pT2b	NO	M0	Stage IIA	pT2b	NO	M0
	pT3a	NO	M0	Stage IIA	pT3a	NO	M0
Stage IIB	pT3b	NO	M0	Stage IIB	pT3b	NO	M0
	pT4a	NO	M0	Stage IIB	pT4a	NO	M0
Stage IIC	pT4b	NO	M0	Stage IIB	pT4b	NO	M0
Stage III	Any pT	N1, N2, N3	M0	Stage IIC	pT1a, T1b, T2a	N1a, N2a	M0
Stage IV	Any pT	Any N	M1	Stage IIIA	pT1a, T1b, T2a	N1b, N1c, N2b	M0
				Stage IIIB	pT2b, T3a	N1, N2a, N2b	M0
				Stage IIIC	pT1a, T1b, T2a, T2b, T3a	N2c, N3	M0
					pT3b, T4a	N1, N2, N3	M0
					pT4b	N1, N2	M0
				Stage IIID	pT4b	N3	M0
				Stage IV	Any pT	Any N	M1

Note  
\* If lymph node(s) are identified with no apparent primary the stage is as below

Stage IIIB	pT0	N1b, N1c	M0
Stage IIIC	pT0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0

### III.2.4 Diagnostic

Le diagnostic de mélanome est suspecté cliniquement lorsque la lésion pigmentée présente des critères ABCDE classiques, A : asymétrie, B : bord irrégulier, C : couleur inégale (marron, noir, rose, marron, dépigmenté), D : diamètre supérieur à 6 mm E : extensibilité récente (modification de taille, de forme, de couleur) (**figure 11**). Cependant, ces critères cliniques sont absents dans certaines formes, comme le mélanome nodulaire ou achromatique. La dermoscopie (loupe plus source lumineuse) complète l'examen clinique des lésions pigmentées et améliore significativement l'efficacité diagnostique du mélanome [(**Bafounta et al., 2001**), (**Vestergaard et al., 2008**)].

Le diagnostic doit être confirmé par l'examen histologique de la lésion réséquée. Cette analyse confirmera la nature mélanocytaire et la malignité de la lésion sur la base de critères structuraux et cytologiques. Le test évalue également le niveau d'invasion tumorale profonde (niveau de Clark), mesure son épaisseur (indice de Breslow) pour l'ulcération et évalue la mitose indicatrice. Ces éléments morphologiques représentent certains des facteurs pronostiques de la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (voir ci-dessous) et servent à guider la prise en charge thérapeutique (**Longvert et al., 2019**).

## Mélanome cutané



**Figure 10 : Mélanome du dos chez une patiente de 55 ans ; lésion pigmentée évolutive, hétérogène en couleur avec apparition récente d'un nodule ulcéré (Longvert *et al.*, 2019).**

Toutes les lésions suspectées de mélanome doivent subir une biopsie excisionnelle (la technique d'incision ne doit être utilisée que lorsque le diagnostic est incertain et que la lésion est si volumineuse qu'elle présenterait un défaut esthétique important si la lésion s'avérait bénigne) (Longvert *et al.*, 2019)(figure 12 ).



**Figure 11 : ABCDE approches du diagnostic du mélanome (Goldsmith *et al.*, 2014).**

### III.2.5 La traitement

#### III.2.5.1 La chirurgie

La chirurgie est le traitement de première intention du mélanome et le seul traitement curatif des mélanomes primitifs. Elle permet d'effectuer un examen anatomo-pathologique (Marie, 2011).

### III.2.5.2 L'immunothérapie

La découverte du rôle fondamental des points de contrôle immunitaires dans la suppression des réponses immunitaires anti-tumorales a conduit au développement d'anticorps antagonistes, connus sous le nom d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICP). La raison d'être de ces ICP est d'augmenter l'immunité cellulaire anti-tumorale en désinhibant les lymphocytes T (Longvert *et al.*, 2019).

- **La molécule anti-CTLA-4** : l'ipilimumab, un anticorps monoclonal ciblant CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) (Hodi *et al.*, 2010).
- **Les anti-PD-1** : (anti-programmed death-1), Nivolumab et Pembrolizumab, (Topalian *et al.*, 2014). La combinaison de ces deux anticorps monoclonaux permet une meilleure réponse globale (60 % versus respectivement 20 % et 40 %, en monothérapie) (Wolchok *et al.*, 2013).
- **L'interféron alpha (IFN  $\alpha$ )** : est une thérapie adjuvante à la résection complète du mélanome pour les patients présentant un risque élevé de développer une maladie métastatique (Marianne, 2013).

### III.2.5.3 Chimiothérapie

La dacarbazine et son pro-médicament, le témozolomide, sont sans contredit les plus largement employés. On considère que la dacarbazine est la chimiothérapie la plus efficace contre le mélanome métastatique (Marianne *et al.*, 2013).

### III.2.5.4 Radiothérapie

La radiothérapie est rarement employée dans le traitement des mélanomes primaires mais est réservée à des patients présentant un envahissement ganglionnaire chez qui la chirurgie n'est pas possible. Elle est utilisée dans le but d'empêcher une récurrence locale au niveau de la zone irradiée (Marie, 2011).

# *Chapitre II: Les Produits de la ruche*

## I. Pollen

C'est un produits important de la ruche, il a une importance majeure sur le plan thérapeutique grâce à sa composition moléculaire (Sattler et al., 2005). Il représente le principal aliment des abeilles et le seul qui contient les apports protéique pour la conservation de la ruche. Une ruche a besoin de 20 à 50 Kg de pollen par an (Gharbi, 2011).

Il est caractérisé selon leur origine botanique qui englobe plusieurs paramètres ; la forme (sphérique, en cloche, cylindrique triangulaire...), la couleur (jaune brillante au noire), la taille (de 20 à 55µm), la masse (de 12 à plusieurs dizaine de microgramme) (Komosinsaka, 2017).

### I.1 Phénomène de pollinisation

Est un processus qui permet de transférer les pollens des organes de reproduction mâles à les organes de reproduction femelles qui se déroule par deux mode différents ; l'autopollinisation (plantes monoïques= hermaphrodites), la pollinisation croisée (plants dioïques ♂ et ♀)(Roubik, 2017).

La pollinisation par les abeilles est plus efficace grâce à deux raison. D'une part, les abeilles tirent leur nourriture à partir des fleurs. D'autre part, les abeilles sont très persistantes pour le même type de fleur (Kaoudji et al., 2020).

### I.2 Conditionnement et conservation

Le pollen doit conditionner dans 48 h avant sa conservation avec deux méthodes qui est le séchage et la congélation.

➤ **Le séchage :** Le séchage du pollen est difficile car il faut non seulement sécher l'extérieur mais également l'intérieur des grains, qui n'est accessible que par le ou les pores. Le séchage ne peut pas être trop rapide car il faut laisser le temps à un équilibre hydrique de se mettre en place dans tout le pollen. Son humidité doit descendre en-dessous de 6 %. De plus, si l'on ne veut pas dénaturer le pollen, l'idéal est de rester sous 40°C (ne pas chauffer à plus de 45°C) afin de ne pas dégrader un grand nombre de ses constituants. Un air

## Les produits de la ruche

---

sec sera donc préféré à un air chaud. Ici aussi, le pollen doit être réparti sur des claies en couche mince pour faciliter le séchage (**Tremblay, 2016**).

➤ **La surgélation** : La surgélation constitue une alternative au séchage. Dans ce cas, les services d'hygiène ne considèrent plus qu'il y ait transformation du produit. L'idéal est de réaliser le tri sur pollen frais avant surgélation. La congélation doit se faire à une température inférieure ou égale à  $-18^{\circ}\text{C}$ . Le pollen récolté devra être mis le plus rapidement possible en surgélation. La masse du pollen doit atteindre le plus rapidement possible la température requise. Les aliments surgelés doivent être conditionnés dans des préemballages qui les protègent contre les contaminations extérieures et contre le dessèchement. Le pollen peut être trié congelé à condition d'être remis directement en congélation après cette opération. La température du pollen devrait cependant rester inférieure à  $3^{\circ}\text{C}$  (**Kaoudji et al ., 2020**).

### **I.3 Composition chimique du pollen**

Le pollen, après récolte par les butineuses subit, certains ajouts, notamment de la salive, du miel ou du nectar pour constituer les pelotes. Le pollen est constitué d'une multitude de grains minuscules, chaque petit grain est une unité biologique parfaite et complète. Il comprend toute une gamme de Nutriments (glucides, lipides, protéinés, acides aminés). Il est considéré comme une source importante de métabolites secondaires tels que les composés phénoliques et les flavonoïdes. Il contient également des vitamines, de l'eau, des sels minéraux et des enzymes. Il existe des différences assez importantes sur le plan quantitatif en fonction de l'origine botanique. La composition chimique de pollen varie en fonction de leur origine botanique et géographique indiqué dans la (**Figure 12**) (**Campos et al ., 2008**).

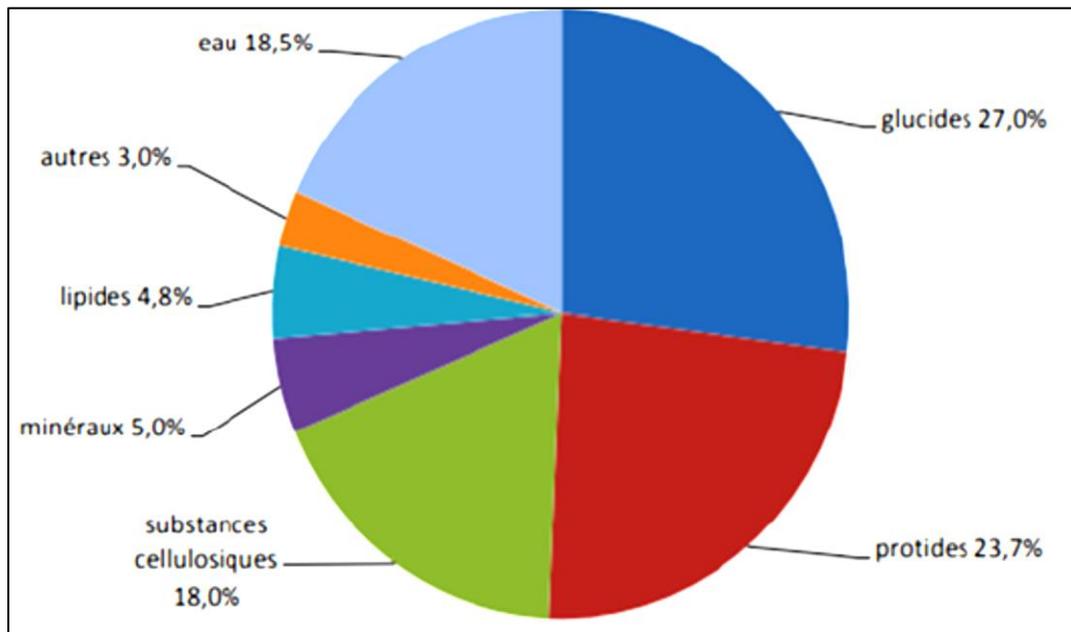


Figure 12 : Composition moyenne des pelotes de pollen (Clément *et al.*, 2011)

### I.4 Activités biologiques du pollen

#### I.4.1 Activité anti-inflammatoire

Il a un rôle efficace dans l'inhibition de l'inflammation, aussi de la formation des cytokines inflammatoire, de PGE2 et de PGI1 (Thibault, 2017).

#### I.4.2 Activité antioxydante

Il est riche en provitamines A, vitamines E et C, sélénium et les flavonoïdes, qui sont des antioxydants qui ont le rôle de piéger les radicaux libres (Denisow *et al.*, 2016).

#### I.4.3 Activité immunostimulante

Des expérimentations animales ont montré que la supplémentation en pollen peut favoriser le développement précoce du thymus, tout en favorisant la réponse immunitaire de la rate (Thibault, 2017).

#### I.4.4 Activité anti-cancéreuse

Grâce à ces composants phénoliques et les caroténoïdes, les pigments respiratoires aussi les hormones et les acides nucléique, le pollen montre une action antitumorale (Denisow *et al.*, 2016).

### **I.4.5 Activité détoxifiante**

Le pollen améliore la fonction hépatique et plusieurs études ont montré qu'il réduit les niveaux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL) et de bilirubine dans le sang des personnes ayant été intoxiquées par des composés organiques (éthanol, trichloréthylène...) ou des médicaments (paracétamol et hydrocortisone) (**Denisow *et al.*, 2016**). (**Thibault, 2017**).

### **I.4.6 Activité anti-athérosclérotique**

L'extrait de pollen a un effet hypolipidémiant en réduisant la teneur en lipides totaux, en triglycérides et en cholestérol. Ainsi, des effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires ont été rapportés (**Thibault, 2017**).

### **I.4.7 Apport nutritionnel**

Le pollen peut être administré pendant les périodes de forte demande nutritionnelle, telles que la grossesse ou l'allaitement. Il peut compenser le manque d'acides aminés, de vitamines et d'autres nutriments qu'il contient. De plus, ses facteurs de croissance et ses hormones complètent l'ensemble tonifiant. Il améliore les performances physiques et mentales et renforce la base pour lutter contre les agresseurs (**Denisow *et al.*, 2016**), (**Thibault, 2017**).

## II. La Cire

La cire d'abeille est définie comme une substance naturelle sécrétée par les glandes cireuses des jeunes abeilles ouvrières d'une colonie d'abeilles. Constitué d'un mélange complexe de lipides et d'hydrocarbures, produit au besoin par la colonie pour fabriquer les cellules hexagonales du nid pour stocker le miel, le pollen ou le couvain (**Figure 13**) (**Ouakif et al., 2022**).



**Figure 13 : Cire d'abeille (Ouakif et al., 2022)**

### II.1 Conservation de la cire

La cire est un corps gras chimiquement stable, il n'y a donc pas lieu de prendre des précautions particulières pour sa conservation (**Graikou et al., 2011**).

Séchez le bloc de cire et rangez-le dans un endroit frais. Ils peuvent être conservés dans du papier d'emballage, sur une étagère ou dans des contenants en acier inoxydable, en verre ou en plastique pour une meilleure conservation des couleurs et des arômes. Cela empêchera la formation de "poussières", qui devraient être des sels d'acides gras de la cire. Cette poussière sera éliminée en liquéfiant la cire d'abeille ou en la stockant dans une pièce chaude (**Figure 14**) (**Bogdanov, 2017**).



**Figure 14 : Conservation de la cire (Graikou *et al.*, 2011).**

### **II.2 Différents types de cire**

#### **II.2.1 Cire des vieux rayons**

Les abeilles construisent constamment de nouvelles ruches. La ruche, qui est le berceau de milliers d'abeilles pendant deux ou trois saisons, prend une couleur sombre grâce à l'ajout de propolis et aux marques de cocon laissées par chaque naissance. La fonte de ces accumulations de cire foncée fournit une excellente base pour certains produits cosmétiques. (Ballot-Flurin, 2013).

#### **II.2.2 Cire d'opercules**

Cette cire d'opercule fraîche et fine est très stimulante pour la peau. Elle est très utile dans les crèmes pour peau sensible (Figure 15) (Ballot-Flurin, 2013).



**Figure 15: Cire noire d'opercules (Ballot-Flurin, 2013).**

### **II.2.3 Cire jaune (*Cera falva*)**

La cire jaune est le produit brut. Est un peu fragile au froid et présente une fracture terne, granuleuse et non cristalline lors qu'il est brisé. Il devient pliable à environ 35°C. (Figure 16) (Bruneau, 2017).



**Figure 16 : Cire d'abeille jaune (brute) (Bruneau, 2017).**

### II.2.4 Cire Blanche (*Cera alba*)

Est le produit traité obtenu en blanchissant jaune avec des agents oxydants, par exemple le peroxyde d'hydrogène, l'acide sulfurique ou sous les rayons du soleil. Ce blanchissement traditionnel permettait autrefois de fabriquer des crèmes et des bougies blanches comme neige, très appréciées (**Ballot-Flurin, 2013**).

### II.2.5 Cire gaufrée

Se définit comme une pellicule de cire naturelle. Positionnées verticalement sur des cadres de bois et rigidifiées par un fil métallique localisé dans leur épaisseur et qui les parcourt en zigzag et de bord à bord (**Figure 17**) (**Noronambinina, 2018**).



**Figure 17 : Feuilles de cire gaufrée (Warré, 2005).**

### II.3 Composants de la cire

La cire est un produit d'origine animale de nature lipidique, c'est une corps gras chimiquement stable formé principalement d'hydrocarbonés saturés, d'esters, d'acides gras supérieurs, d'acides libres (A cérotique), et des alcools, et du sucre, des traces de propolis (6%), de pigments du pollen et de quelque traces minimales d'abeilles et d'éléments volatils qui

## Les produits de la ruche

---

lui donnent son parfum. Il contient également de la céroléine, de la myrécine, du palmitate et des substances colorantes. Le céroléine constitue sa matière molle et la myrécine sa matière cristalline, les lactones, les chryisine, l'eau et divers autres composés de vitamine A et substances inconnues (**Tableau 06**) (**Bradbear, 2010**).

**Tableau 05 : Composition de la cire d'abeille (Bogdanov, 2017).**

<b>Nombre de composants dans fraction</b>			
<b>Composants</b>	<b>Quantité %</b>	<b>principal</b>	<b>Mineurs</b>
<b>Monoesters</b>	35	10	10
<b>diesters</b>	14	6	24
<b>triesters</b>	3	5	20
<b>Monoester hydroxylés</b>	4	6	20
<b>Polyesters hydroxylés</b>	8	5	20
<b>Esters acides</b>	1	7	20
<b>Polyesters acide</b>	2	5	20
<b>hydrocarbures</b>	14	10	66
<b>Acides libres</b>	12	8	10
<b>Alcools</b>	1	5	Non identifie
<b>Autre composants</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	Non identifie

## Les produits de la ruche

<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>74</b>	<b>210</b>
--------------	------------	-----------	------------

### II.4 Caractéristiques physico-chimiques et sensorielles

**Tableau 06 : Caractéristiques sensorielles et physico-chimiques de la cire d'abeille (Pharmacopée Européenne, 2005).**

Paramètre	Propriétés retenues
<b><u>Caractéristiques sensorielles</u></b>	
<b>Couleur</b>	Jaune clair à jaune brun
<b>Odeur</b>	Similaire à celle de miel
<b>Consistance</b>	Corps solide à température ambiante, de ramollit à partir de 35°C
<b><u>Caractéristiques physico-chimiques</u></b>	
<b>Point de fusion</b>	61-66°C
<b>Densité</b>	0,950-0,965
<b>Solubilité</b>	Insoluble dans l'eau, soluble à chaud dans l'éther, l'acétone, le chloroforme et benzène
<b>Indice de réfraction (à 75°C)</b>	1,440-1,445
<b>Indice d'acide</b>	18-23

## Les produits de la ruche

<b>Indice d'ester</b>	70-90
<b>Ratio esters/acide</b>	3, 3-4, 3 pour la cire européenne, la cire asiatique
<b>Indice de saponification</b>	87-104

### II.5 Activités biologiques de la cire

#### II.5.1 Activité anti-microbienne

Les quelques études ont montré une efficacité anti microbienne de la cire d'abeille contre l'ensemble *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Candida albicans* et *Aspergillus niger*; ces effets inhibiteurs sont renforcés en synergie avec d'autres produits naturels tels que miel ou huile d'olive. Cette mini-revue se veut une collection d'ouvrages scientifiques majeurs qui ont examiné l'activité anti microbienne de la cire d'abeille seule ou en association avec d'autres produits naturels ces dernières années (**Fratini et al., 2016**).

#### II.5.2 Activité anti-inflammatoire

La cire d'abeille et le miel sont des matériaux naturels qui contiennent des flavonoïdes, des antioxydants, des antibactériens et ingrédients fongiques; ils affectent la production de cytokines par les cellules de la peau lorsqu'ils sont appliqués localement, un mélange contenant du miel, de l'huile d'olive et de la cire d'abeille (dans un rapport 1:1:1 v/v/v) était efficace pour traiter l'érythème fessier, l'eczéma, le psoriasis et les infections fongiques cutanées (**Noori et al., 2005**).

En traditionnel Médecine coréenne, CF « Cera Flava » est utilisé pour traiter les ulcères ou les plaies. CF contient également de petites quantités d'agents antibactériens naturels et peut prévenir les douleurs inflammation associée à une infection. Il est riche en vitamines, avec une abondance de vitamine A, qui améliore la cicatrisation des plaies, réduit les rides, protège la peau contre les rayons UV et stimule le renouvellement cellulaire de la peau (**Park et al., 2021**).

## Les produits de la ruche

---

Les alcools de cire d'abeille «D-002 » contient du triacontanol comme composant le plus abondant. Candidature locale du triacontanol a montré des effets anti-inflammatoires sur les dermatites d'origine chimique et le traitement avec D-002 a produit des effets anti-

inflammatoires dans la pleurésie induite par la carraghénane et le coton granulome chez le rat (**Yazmin *et al.*, 2010**).



# *Partie Pratique*

# *Matériel Et Méthodes*

## I. Matériel et méthodes

### I.1 Matériel

#### I.1.1 Produits de la ruche

##### I.1.1.1 Pollen

- Le pollen utilisé dans cette étude provient de l'abeille *Apis mellifera* (**Figure 18**)
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



**Figure 18 : Aspect général de Pollen.**

##### I.1.1.2 Cire

- La cire utilisée dans cette étude provient de l'abeille : *Apis mellifera*. (**Figure 19**)
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



**Figure 19 : Aspect général de la cire.**

S'inspirant des méthodes traditionnelles, nous avons préparé un onguent à base de la cire et un autre à base du pollen de l'abeille *Apis mellifera*.

### **I.2 Méthodes**

#### **I.2.1 Préparation de l'onguents à base de pollen et à base de la cire de l'abeille *Apis mellifera***

- **Pommade du pollen** : 30 gr miel + 30 gr Pollen + mélanger.
- **Pommade de la cire** : 30 ml huile d'olive + 30 gr cire + chauffage pendant 5 minutes (**Figure 20**).



**Figure 20: Aspect général de l'onguent préparé à base de la cire et à base du pollen.**

## Matériel et Méthodes

### I.2.2 Choix des animaux

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

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

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

Les souris ont été réparties en 6 lots de 4 souris chacun ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans le (Tableau 07) (Figure 21).



**Figure 21 : Répartition des souris dans les lots .**

### I.2.3 Procédure expérimentale

Notre expérience a été basée sur la méthode décrite par (Al Amin *et al.*, 2012) avec quelques modifications, qui consiste à un test *in vivo* : l'œdème l'oreille induit par le xylène (xylene induced ear oedema).

## II. Méthodes

### II.1 Traitement des souris

(Tableau 07). : Traitement des souris.

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

/ : Non traité

+ + + : injection

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

Les substances à évaluer (cire + pollen) et le traitement anti-inflammatoire de référence (le Diclofénac sodique) ont été administrés selon une application locale. On a appliqué soigneusement une quantité équivalente à un grain de blé ( $\approx 2,5g$ ) soit de la pommade à base de Diclofenacdiethylamine (Voltrène®) ou le pollen ou la cire, cette application a été effectuée sur l'oreille droite de chaque souris à traiter (**Figure 22**) (**Figure 23**).



**Figure 22: Application du traitement (cireet pollen) sur les oreilles des souris.**



**Figure 23: Application de déclofénacodiques sur les oreilles des souris.**

### II.1.1 Xylène

On a effectué pratiquement une inflammation cutanée a sur la face interne et externe de l'oreille droite de chaque souris, et ceci par l'application locale de 40  $\mu$ ld'une solution de xylène pure à l'aide d'une micropipette.

## Matériel et Méthodes

(Les souris ont été répartir et ont reçu leurs traitements avant l'application de xylène). 30 min après l'induction de l'inflammation, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale, des disques d'environ 6mm ont été prélevés de l'oreille droite (œdémateuse) et ont été pesées et comparées à celles récupérées de l'oreille gauche qui sert de référence (**Figure 24**).



**Figure 24: Injection de xylène sous l'oreille droite des souris.**

### II.2 Les paramètres suivis au cours du traitement

#### II.2.1 le poids

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

#### II.2.2 Aliment

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

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

### II.2. 3 Dissection et prélèvement d'organes

À la fin de l'expérience, les souris ont été sacrifiées, les oreilles ont été coupées puis pesées immédiatement à l'aide d'une balance de précision.

### II.3 Les paramètres suivis après l'induction de l'inflammation

#### II.3.1. Évaluation de l'œdème

Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure du diamètre de l'oreille droite (mm) de chaque groupe à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital (précision 0,03mm), par mensuration de l'oreille gauche pour faire la comparaison (**Figure 25**).



**Figure 25: Mensuration du diamètre de l'oreille droite.**

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

$$\Delta E = E_j - E_0$$

Avec,

$\Delta E$ : la différence de l'œdème entre  $j_0$  et  $j_x$  ;

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

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

## Matériel et Méthodes

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

### II.3.2.Mensuration de poids des oreilles gauche et droite

A la fin de l'expérience, et après la sacrifiées des souris, les oreilles droite et gauche ont été coupées puis pesées immédiatement à l'aide d'une balance de précision (Figure 26), (Figure 27).

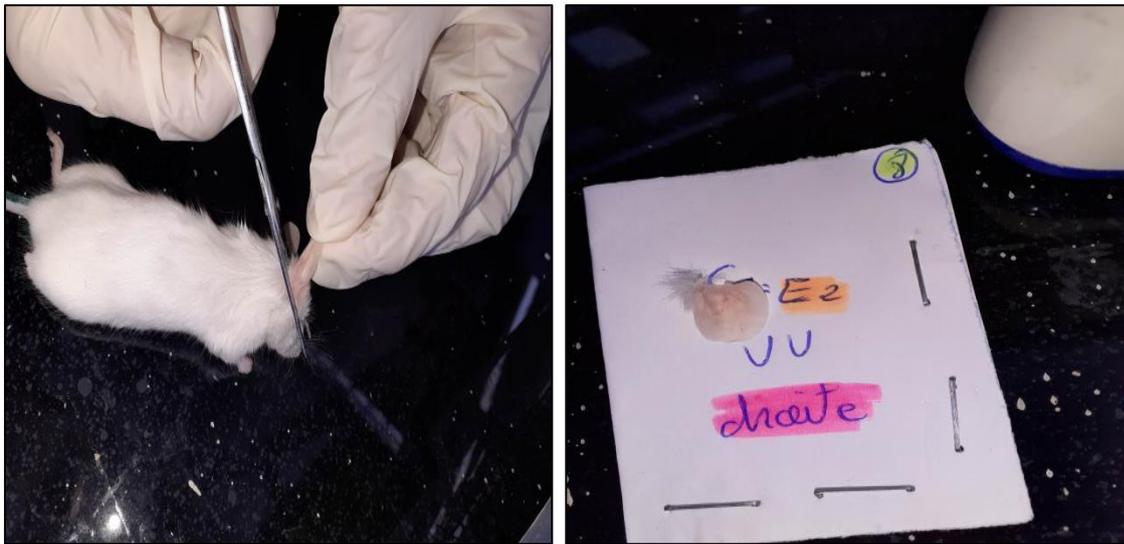


Figure 26: Séparation des oreilles des souris.



Figure 27: Mensuration du poids des oreilles avec une balance de précision.

### III. Analyses statistiques

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

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

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

# *Résultat Et Discussion*

# Résultats et Discussion

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

### I.1 Le pollen et la cire

#### I.1.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure 28**) indique que dans le groupe (Contrôle), le poids des animaux durant les 4 jours est de 28,5g, 24,5g, 24,75g et 25,75g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris,  $p < 0,01$ .

Dans le groupe (Standard), le poids des animaux est de 28,75g, 27,50g, 28,25g et 30g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris,  $p = 0.002$ .

Dans le groupe (Expérimental cire 2) le poids durant les 4 jours est de 24g, 26,50g, 27g et 26,50g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris,  $p < 0,05$ .

Aussi, dans le groupe (Expérimental cire 1), le poids durant les 4 jours est de 28,25g, 29g, 28,25g et 28g respectivement. Donc, il y'a une augmentation significative du poids des souris,  $p < 0,05$ .

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

Dans le groupe (Expérimental pollen 2) le poids durant les 4 jours est de 24,75g, 26,25g, 26,25g et 26g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris,  $p < 0,05$ .

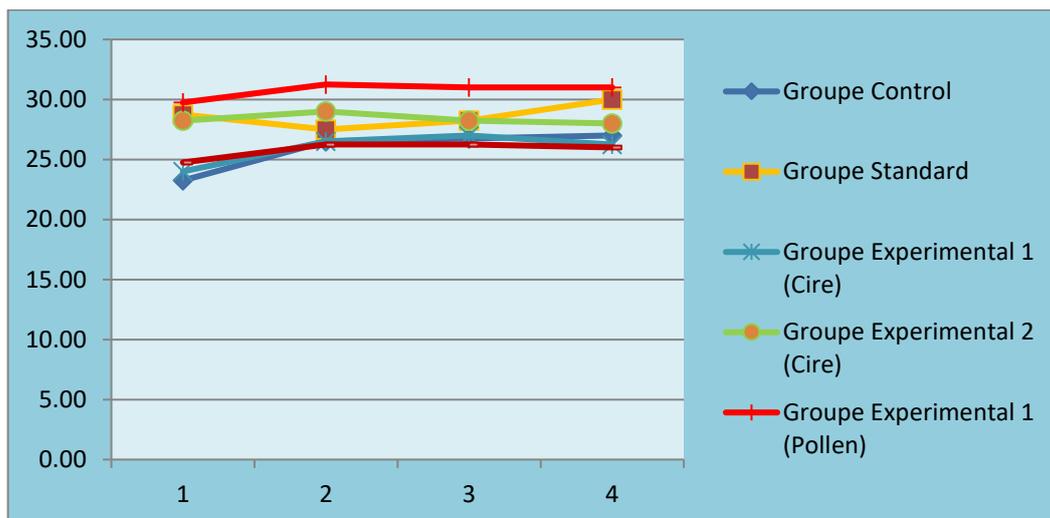


Figure 28 : Effet de la cire et du pollen sur le poids des souris.

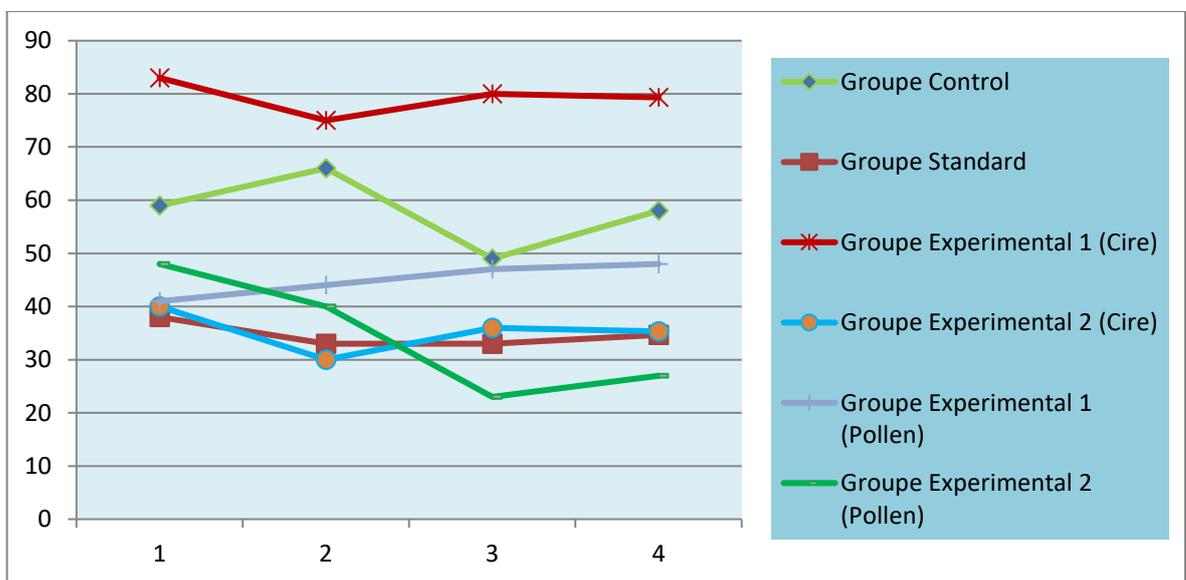
## Résultats et Discussion

### I.1.2 Consommation de l'aliment

Au cours de traitement, les groupes (Expérimental cire1, cire 2 et pollen 1) présentent une quantité de nourriture consommée plus élevée,  $p=0,001$  par rapport au groupe (Contrôle).

Par contre, le traitement par le pollen induit une diminution significative de consommation d'aliment,  $p<0,05$  chez le groupe (Expérimental pollen 2) par rapport au groupe (Contrôle) (**Figure 29**).

Dans le groupe (Standard), la consommation d'aliment durant les 4 jours est de 38g, 33g, 33g et 35g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment,  $p<0,05$ .



**Figure 29 : Effet de la cire et du pollen sur la consommation d'aliment.**

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

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

Il apparaît clairement que ce traitement par la cire et le pollen induit chez les souris Expérimental une meilleure capacité de rétention des protéines et des lipides, favorisant une croissance pondérale importante (**Bouanane et al., 2009**).

## Résultats et Discussion

---

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

Les résultats d'évaluation de l'effet des différents traitements sur l'évolution du poids des souris montrent, une augmentation significative des poids des souris dans tous les groupes. Ces résultats vont en direction avec ceux trouvés par l'étude de (**Zerizer et al., 2008**) qui a montré une augmentation significative de poids chez des souris traitées pendant 18 jours. Vu les résultats obtenus, on peut conclure une véritable relation entre le traitement et le poids des souris.

L'amélioration des poids corporels chez les souris des groupes (Expérimentaux) pourrait être expliquée par le pouvoir de la cire et le pollen à restaurer le stock en triglycérides, grâce à l'amélioration de l'insulino-sécrétion et de la glycémie observée par (**Farnier, 2002**) (**Babuet et al., 2007**).

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

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

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

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

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

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

## Résultats et Discussion

---

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

### II. Photographie de l'oreille droite des souris

Les signes de la réaction inflammatoire sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de xylène après quelques minutes, ces signes ont atteint leur niveau maximal 15-20min suivant l'injection (**figure 30**).

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

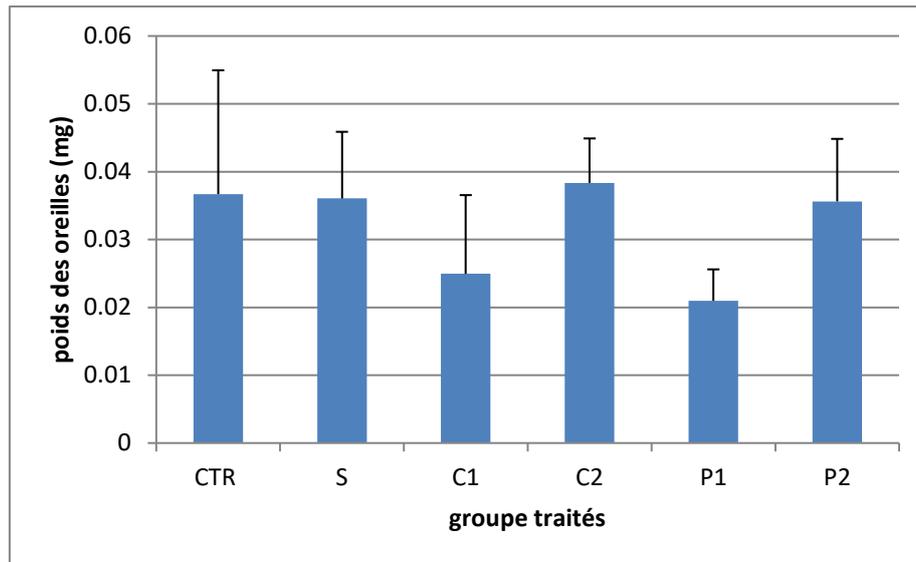
Une observation grossière a clairement montré une hyperactivité et des démangeaisons chez tous les groupes de souris immédiatement après l'injection de xylène, il a été révélé que chez les groupes traités (**la cire, le pollen**) des signes modérés ont été enregistrés



**Figure 30 : Représentation photographique de l'oreille droite (œdémateuse) des souris dans le modèle d'inflammation induite par le xylène**

La (**figure 31**) représente le poids de l'oreille œdémateuse à la fin de l'expérience chez tous les groupes expérimentaux, en effet, l'application locale de l'agent irritant (xylène) a provoqué une augmentation du poids de l'oreille inflammée.

## Résultats et Discussion



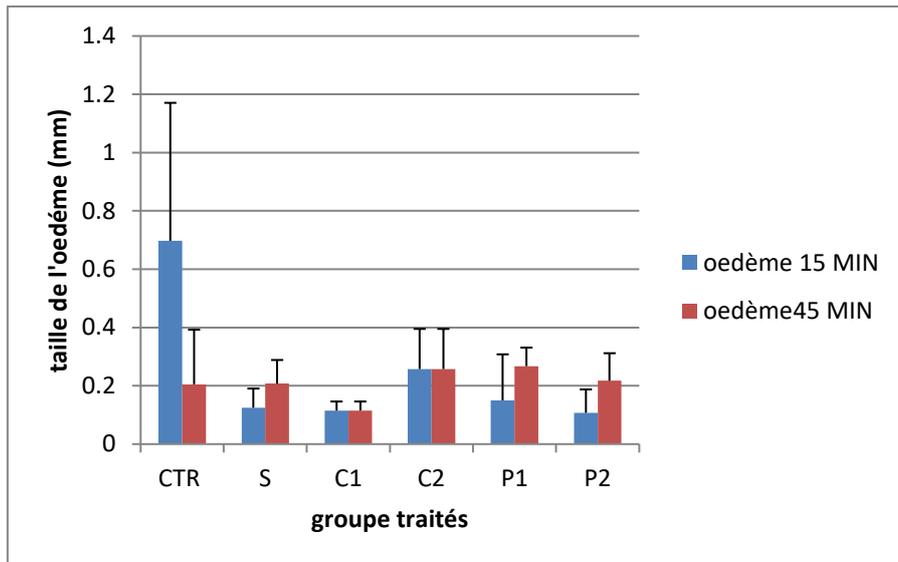
**Figure 31 : Effet de l'application locale du xylène sur le poids de l'oreille des souris chez tous les groupes expérimentaux**

**CTR** : groupe contrôle non traité ; **S** : groupe standard traité par Diclofénac ; **C1** : groupe expérimental traité par la cire (1 dose) ; **C2** : groupe expérimental traité par la cire (2 doses) ; **P1** : groupe expérimental traité par le pollen (1dose) ; **P2** : groupe expérimental traité par le pollen (2 doses)

La figure (...) représente l'effet du pré-traitement en appliquant l'anti-inflammatoire de référence Diclofénac, l'effet du pré-traitement à base de la cire par voie cutanée (à raison d'une application ou deux applications par jour) et l'effet du pré-traitement à base du pollen par voie cutanée (à raison d'une application ou deux applications par jour) respectivement. Les résultats ont montré l'efficacité du traitement préventif dans la réduction de la taille de l'œdème. En effet, l'administration cutanée des deux doses de la cire ou du pollen a montré une activité presque semblable à la pommade de référence, cette activité remarquée a été presque négative, par ailleurs les mêmes produits (cire et pollen) appliqués localement à une seule dose ont présenté une activité anti-inflammatoire traduite par une diminution de la taille de l'œdème.

Les données de la figure (3) également montrent qu'après 15min de l'application du xylène tous les groupes possèdent une taille presque similaire de l'œdème. Les résultats après 45min exposent l'activité anti-œdémateuse exercée par le traitement préventif par voie cutanée à base de la cire ou du pollen et cette activité est dose indépendante pour les deux types de traitement testés, un effet biphasique des deux produit de la ruche a été marqué ce qui est traduit par un résultat opposé entre les deux doses appliquées (**figure 32**).

## Résultats et Discussion



**Figure 32 : Effet de l’administration locale de la cire et le pollen sur l’œdème induit par le xylène**

**CTR** : groupe contrôle non traité ; **S** : groupe standard traité par Diclofénac ; **C1** : groupe expérimental traité par la cire (1 dose) ; **C2** : groupe expérimental traité par la cire (2 doses) ; **P1** : groupe expérimental traité par le pollen (1dose) ; **P2** : groupe expérimental traité par le pollen (2 doses).

Les résultats ont montré l’efficacité d’une seule application des produits testés (la cire, le pollen) dans la réduction de la taille de l’œdème dans après l’application du xylène, 15min après on constate une réduction de l’œdème de l’oreille représenté par la différence entre les diamètres des oreilles–inflammée et non inflammée- dans les 4 lots prétraités par (la cire, le pollen) et le standard mais de façon inégale, cette diminution est plus importante dans les groupes traités par la cire et le pollen par rapport au groupe control qui présente une augmentation de l’œdème.

Les données de la figure (XX) également montrent que durant la première phase de l’expérience (après 15min), il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le traitement préventif par voie cutané des produits, et elle est comparable avec celle exercée par le Diclofenac. L’effet biphasique des deux produits de la ruche a été confirmé pendant la deuxième phase de l’expérience (après 45min).

### III. Pourcentages d’inhibition de l’œdème

L’effet protecteur de la cire et du pollen appliqué une seule fois a été approuvé comparativement à celui de Diclofenac. Aux doses doublées, la cire et le pollen donnent un effet inhibiteur de l’inflammation moins efficace voire négative.

## Résultats et Discussion

**Tableau 08 : L'effet de la cire et pollen sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème**

Les groupes	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentages d'inhibition (%inh) de l'œdème
G control	/	/	0
G standard	Diclofenac	1dose /souris locale	1,77111717
G expérimental C1	La cire	1 Dose/souris/ voie locale	32,0163488
G expérimentale C2	La cire	2 Dose/souris/ voie locale	-6,38002774
G expérimentale P1	Le pollen	1 Dose/souris/ voie locale	15,9318637
G expérimentale P2	Le pollen	2 Dose/souris/ voie locale	7,10560626

Ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que L'inhibition maximale (32,016%) de l'augmentation de la taille de l'œdème des animaux a été enregistrée dans le groupe traité par la cire en une seule dose, au contraire chez le groupe traité par la cire à deux doses un résultat négatif a été marqué (-6,38%), donc la cire a exercé une activité anti-inflammatoire d'une façon indépendante de la dose, le même résultat a été enregistré chez les groupes expérimentaux recevant le pollen comme prétraitement.

### Discussion

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs et cause des effets délétères (Iwalewa et al., 2007 ; Medzhitov, 2010). La thérapie anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèses de type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (corticoïdes), ce sont des médicaments largement utilisés, mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (Das et al., 2010). Dans le but de minimiser ces effets secondaires, les laboratoires développent de plus en plus de procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale ou animale.

## Résultats et Discussion

---

L'inflammation aiguë de l'oreille induite par le xylène chez la souris est le modèle expérimental utilisé dans notre étude, pour évaluer l'effet anti-œdémateux et anti-inflammatoire de la cire et pollen.

Au cours du suivi des différents lots utilisés dans cette expérience, et après l'injection du xylène au niveau de l'oreille droite des souris, on a noté une augmentation du poids de l'oreille chez tous les lots. Cependant, cette augmentation du volume chez le groupe témoin (contrôle) a été plus importante que les groupes traités. Ce qui prouve bien que le xylène comme agent irritant a induit une accumulation de liquide conduisant à la formation d'un œdème qui est caractéristique de l'inflammation aiguë. L'épaisseur de l'œdème atteint son maximum 15 à 20 minutes après l'application du xylène, et le traitement soit à base du miel ou du pollen ou par l'anti-inflammatoire standard a diminué cet œdème mais d'une façon inégale.

L'application topique de xylène induit une réaction inflammatoire aiguë caractérisée par une vasodilatation, infiltration des leucocytes polynucléaires dans les tissus et la formation de l'œdème. Également, l'application de xylène favorise une augmentation de l'activité de la phospholipase A2 (PLA2). La PLA2 catalyse l'hydrolyse des phospholipides membranaires en acide arachidonique, ce dernier est impliqué dans la synthèse des prostaglandines et leucotriènes, ce qui constitue la première étape dans la réaction inflammatoire. Également, le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui suite à une stimulation, libèrent un nombre de médiateurs qui peuvent initier la réaction inflammatoire (Rotelli et al., 2003).

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) éprouvé et couramment prescrit qui possède des propriétés analgésique, anti-inflammatoires et antipyrétiques, et s'est avéré efficace pour traiter une variété de douleurs aiguës et chroniques et des conditions inflammatoires. Comme avec tous les AINS, le diclofénac exerce son action via l'inhibition de la synthèse des prostaglandines en inhibant la cyclooxygénase-1 (COX-1) et la cyclooxygénase-2 (COX-2) avec une équipuissance relative (Tong J et al., 2010).

Dans la présente étude, nous avons constaté que la cire et pollen ont pu jouer un rôle dans la baisse du poids de l'œdème, soit par l'élévation du pourcentage d'inhibition ou par l'atténuation des symptômes et signes inflammatoires. Ces résultats viennent donc confirmer les premières conclusions de (Thibault, 2017) qui ont constaté que le pollen a un rôle efficace dans l'inhibition de l'inflammation, aussi de la formation des cytokines inflammatoire, aussi les travaux de (Noori et al., 2005) qui on constaté que la cire d'abeille sont des produits

## Résultats et Discussion

---

naturels contenant des flavonoïdes, des antioxydants, des antibactériens et molécules fongiques; ces molécules affectent la production de cytokines par les cellules de la peau lorsqu'ils sont appliqués localement.

Nos résultats négatifs à propos de l'utilisation des doses élevées des deux produits de la ruche suggèrent que l'activité de la cire et du pollen peut être due à l'effet biphasique des composés de ces produits. Ces résultats sont en accord avec ceux de (Atila et al., 2005) qui montrent pour la première fois qu'en plus des composants antigéniques, les NAD(P)H oxydases génératrices de ROS dans les grains de pollen jouent un rôle important dans le développement et l'augmentation de la conjonctivite allergique.

Parallèlement, la modeste activité de la cire et pollen anti-inflammatoire pourrait être expliquée par le fait que la période du traitement était courte et le mode d'application doit être révisé afin de s'assurer de diffuser le maximum des produits testés au niveau de l'organisme.

*Conclusion Et  
Perspectives*

## Conclusion

Cette étude réalisée sur l'effet anti-inflammatoire de la cire et du pollen a montré que ces produits de la ruche demeurent des constituants à activité anti-inflammatoire.

Les groupes de souris traitées avec une dose unique de cire ou de pollen ont montré une activité anti-inflammatoire et anti-œdémateuse par rapport aux groupes contrôle et standard. Les valeurs des paramètres surveillés (pourcentage d'inhibition de l'œdème, poids de l'oreille et taille de l'œdème) se sont améliorées dans les groupes subissant un prétraitement.

Notre étude démontre l'effet préventif par voie cutanée à base de la cire et du pollen sur l'inflammation aiguë et le compare aux contrôle et au standard, les deux produits de la ruche testés ont confirmé leur activité anti-inflammatoire, cette activité est dose indépendante pour les deux types de traitement testés, un effet biphasique des composants des deux produits a été marqué ce qui est traduit par un résultat opposé entre les deux doses appliquées. Nos résultats négatifs sont enregistrés en utilisant des doses élevées et non étudiées.

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

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

*Références  
bibliographiques*

## Liste des références

- **Al Amin M., Chowdhury IA., Mahbub KM M., Sattar M., Shahriar M., Kuddus MR., Rashid MA. (2012).** Anti-inflammatory and analgesic activities of *Asteracantha longifolia* Nees. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 15(2), 171-176.
- **Alexander C., Kasza I. (2015).** A13dipose tissue: a new component of the thermogenic response. *Dermal white*; 56(11): 2061-2069.
- **Allouche J., Bellon N., Saidani M., et al. (2015).** *In-vitro* modeling of hyperpigmentation associated neurofibromatosis type 1 using melanocytes derived from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 112 : 9034-9039.
- **Apimondia - Standing commission of apitherapy. (2001).** *Traité d'apithérapie, La médecine par les abeilles [cédérom] v.1.01 PC-Mac produit par Api-Ar International SA R brussels. ISBN : 2-9600270-0-0*
- **Aribi B. (2016).** Biological activities of some medicinal plants on rheumatoid .*Thesis of Doctorat Immuno-Oncology, Algeria.*
- **Armitage JA., Taylor PD., Poston L. (2005).** Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of physiology*, 565(1): 3-8.
- **Babu PS., Prabuseenivansan S., Ignacimuthus S. (2007).** *Cinnamaldehyde– A potential antidiabetic agent. Phytomedicine*, 14(1): 15-22.
- **Bachati MB. (2015).** Les mélanomes malins cutanés, aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *Thèse de doctorat en médecine*: 84-85.
- **Bafounta M., Beauchet A., Aegerter P., Saiag P. (2001).** Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* ; 137:1343-1350.
- **Ballot-flurin C. (2013).** Les bienfaits de l'apithérapie. *Édition-eyrolles* : 71.
- **Bats ML. (2011).** Métabolisme de la phosphine 1-phosphate dans le mélanome cutané : effets sur la migration et la chimiorésistance. *Pour l'obtention du doctorat en pharmacie* : 12-21
- **Begon J. (1978).** la cire pure d'abeille, la Belgique apicole.

- **Bogdanov S. (2017).** History, Uses and Trade, *Bee Product Science*:10-11.
- **Bogdanov S., Bieri K., Gremaud G., Iff D., Kanzig A., Seiler K., et al. (2004).** Produits apicoles 23B Pollen. In: *Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires, editor. Manuel suisse des denrées alimentaires.*
- **Bouanane S., Benkalfat NB., Baba Ahmed FZ., Merzouk H., Soulimane Mokhtari N., et al. (2009).** Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clinical Science*, 116 (8): 669 – 680.
- **Bradbear N. (2010).** Le rôle des abeilles dans le développement rural. Manuel sur la récolte, la transformation et la commercialisation des produits et services dérivés des abeilles. *FAO, Rome*:123-133
- **Brandt A., Sundquist J., Hemminki K. (2011),** Risk of incident and fatal melanoma in individuals with a family history of incident or fatal melanoma or any cancer. *Br J Dermatol*; 165 (2): 342-348.
- **Campos M., Bogdanov S., Almeida-Muradian L., Szczesna T., Mancebo Y., Frigerio C., et al. (2008).** Pollen composition and standardisation of analytical methods. *Journal of Apicultural Research* ; 47(2):154-161.
- **Campos MGR., Frigerio C., Lopes J., Bogdanov S. (2010).** What is the future of Bee-Pollen. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science* ;2(4):131-44.
- **Choi JN., Hanlon A., and Leffell D., (2011).** Melanoma and nevi: detection and diagnosis. *Curr Probl Cancer* ; 35:138-161.
- **Clayton K., Vallejo AF., Davies J., et al. (2017).** Langerhans cells-programmed by the epidermis. *Front Immunol*; 8:1676.
- **Crickx B, (2005).** Histologie et Histopathologie de la Peau et de ses Annexes. *Ann Dermatol Venereol* ; 132: 45-48.
- **David E., Elder D., Aniel M., Richard A., Scolyerr., Ein W. (2017).** WHO classification of skin Tumours. *TNM Classification of malignant tumours*: 17-18.
- **Dechaume-Moncharmont FX. (2003).** Butinage collectif chez l'abeille *Apis mellifera* L. : étude théorique et expérimentale. *Paris : Université Paris*
- **Denisow B., Denisow-Pietrzyk M. (2016).** Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. *J Sci Food Agric*;96(13):4303-4309.
- **Donadieu Y., Marchiset C. (1984).** La cire thérapeutique naturelle :131.

- **Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., et al. (2012).** Cancer incidence and mortality worldwide, methods and major patterns in *GLOBOCAN.Int J Cancer*;136 : 359-386.
- **Foughalia A. (2017).** Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de la bosse de *Camelus dromedarius* sur un modèle murin d'arthrite expérimentale. *Thèse de Master, Algérie.*
- **Fratellone PM., Tsimis F., Fratellone G. (2016).** Apitherapy products for medicinal use. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*; 22(12):1020-2.
- **Gandini S., Sera F., Cattaruzza MS., Pasquini P., Zanetti R., Masini C. (2005).** Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III.Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*: 2040-2059.
- **Gauthier C. (2019).** La récolte du pollen : un débouché supplémentaire à la portée de tous.
- **Gesbert F., Larue L. (2018).** Le mélanome cutané des modèles rationalisés au sein des patients. *Médecine/ science* ;34: 407-416
- **Ghaderi R., Afshar M., Akhbarie H., Golalipour M J., Ghaderi R., et al. (2010).** Comparison of the efficacy of honey and animal oil in accelerating healing of full thickness wound of mice skin. *The International Journal of Morphology* ; 28(1), 193-198.
- **Gharbi M. (2011).** Les produits de la ruche : Origines - Fonctions naturelles - Composition - Propriété thérapeutiques Apithérapie et perspectives d'emploi en médecine vétérinaire. *Lyon: Université Claude-Bernard - Lyon I*
- **Goldsmith SM., Stuart M. (2014).** A unifying approach to the clinical diagnosis of melanoma including “D” for “Dark” in the ABCDE criteria. *DermatolPract Concept*;4(4):16.
- **Graikou K., et al. (2011).** Chemical analysis of Greek pollen- Antioxidant, antimicrobial and proteasome activation properties. *Chem Cent J*; 5: 33.
- **Gunhyuk P., Byeong C., Goya Ch., Lim HS.(2021).** Cera Flava Alleviates Atopic Dermatitis by Activating Skin Barrier Function via Immune Regulation.
- **Hodi F., O'Day S., McDermott D., Weber R., Sosman J., Haanen J., et al. (2010).** Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *NENGN J Med* ; 363 :711-723

- **Ibrahim N., Haluska F. (2009).** Molecular Pathogenesis of Cutaneous Melanocytic Neoplasms. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*; 4:551-579.
- **Kaoudji Y., Nehlil M., Sadadou A. (2020).** Etude physico-chimique et pharmacotoxicologique des effets du miel et du pollen. *Mémoire d'Etat de Docteur en Pharmacie Algérie* : 20-35.
- **Komosinska-Vassev K., Olczyk P., Kazmierczak J., Mencner L., Olczyk K. (2015).** Bee pollen: chemical composition and therapeutic application. *Evid Based Complement Alternat* :297-425.
- **Kopelman PG. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature*, 404 (6778): 635-643.
- **Laforest M., Pharm B. (2013).** Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique. *Pharmlactuel*; 46(2).
- **Lambert N., Labonte R. (1980).** Préparation de la cire:2.
- **Laverdet B, Dorothée G, Alexis D., (2018).** Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction. *Actualités pharmaceutiques* ; 581:20-23
- **Le Gay D. (2015).** Expérience, opinions et attentes des médecins généralistes en matière de prévention solaire et de dépistage du mélanome dans les alpes maritimes. *Mémoire en médecine , Denice* :1
- **Li Q., Sun M., Wan Z., Liang J., Betti M., et al. (2019).** Bee pollen extracts modulate serum metabolism in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice with anti-inflammatory effects. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(28): 7855-7868.
- **Longvert C., Saiag P. (2019).** Actualités dans le mélanome cutané. *La Revue de médecine interne* ; 40 :178-183.
- **Marianne L., Pharm B. (2013).** Le traitement pharmacologique du mélanome cutané métastatique. *Phramactuel* ; 46 (2) : 13-20.
- **Maruyama H., Sakamoto T., Araki Y., Hara H. (2010).** Anti-inflammatory effect of bee pollen ethanol extract from *Cistus* sp. of Spanish on carrageenan-induced rat hind paw edema. *BMC Complementary and alternative medicine* ; 10(1): 1-11.
- **Mendoza S., Noa M., Valle M., Mendoza N., Mas R. (2013).** Ameliorating effects of D-002, a mixture of beeswax alcohols, on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* ; 19(1) : 10-15.
- **Michel D. (2019).** Biologie de la peau. Diagnostic et suivi du mélanome cutané. *La revue du praticien* ; 54:1193-1201.

- **Molina V., Ledon T., Ravelo Y. (2016).** Effects of D-002 (BeeswaxAlcohols) on Concentrations of Prostaglandin E2 in Rat GastricMucosa. *InsightJournal of Research in Pharmacy*, 1: 1.
- **Molina V., Ravelo Y., Carbajal D., Arruzazabala L., Mas R., Oyarzábal A., Pérez Y., Jiménez S.(2010).** Effects of Single Oral and Topical Administration of D-002 (Beeswax Alcohols) on Xylene-Induced *Ear Edema in Mice* ; 29(8): 1451-1454.
- **Montaudié H., Bertolotto C., Balloti R., Passeron T. (2013).** Physiologie du système pigmentaire ; Mélanogénèse. *EMC-Dermatologie* ; 8: 14.
- **Négrier S., Saiag P., et al. (2006).** Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints d'un mélanome cutané sans métastase à distance (Rapport abrégé). *Bull Cancer* ; 93(4) :371-384.
- **Noori S., Al-Waili., Khelod S., Saloom, Thia N., Al-Waili, and Ali N., Al-Waili., (2005).**The Safety and Efficacy of a Mixture of Honey,Olive Oil, and Beeswax for the ManagementoHemorrhoids and Anal Fissure: *A Pilot Study*; 1998–2005.
- **Noronambinina A. (2018).** Conception et réalisation d'une moule à cire gaufré. *Université D'antananarivo ecole supérieure polytechnique D'antananarivo.*
- **Ouakif K., Ounouna S. (2022).** Cire d'abeille : Composition, propriétés, qualité et utilisation. *Mémoire en agro-alimentaire et contrôle de qualité, Algérie* :13-46
- **Passeron T., Ballotti R., Ortonne JP. (2005).** Mélanogénèse. *EMC-Dermatologie Cosmétologie* ; 2 :207-208.
- **Puig MN., Castaño SM., Ferreiro RM., Clara MV., Hernansez NM. (2016).** Effects of Oral Administration of D-002 (Beeswax Alcohols) on Histological and Functional Outcomes in a Rat Model of Antigen-Induced Arthritis: Preliminary Study. *International Journal of Pharmacology, Phytochemistry and Ethnomedicine* ; 5, 60-68.
- **Ravelo Y., Molina V., Carbajal D., Arruzazabala MDL., Más R.,et al. (2010).** Effects of single oral and topical administration of D-002 (beeswax alcohols) on xylene-induced ear edema in mice. *Latin American Journal of Pharmacy* : 29.
- **Ravelo-Calzado Y., Molina-Cuevas V., Jiménez-Despaine S., Pérez-Guerra Y., Oyarzábal-Yera A., et al. (2011).** Effects of D-002 on xylene-induced oedema in ear of mice. *Revista CENIC. CienciasBiológicas* ; 42(1) : 13-16.
- **Roubik W. (2017).** The pollinatino of cultivated plants A compendium for practitioners

- **Sattler J., de Melo I., Granato D., Araújo E., da Silva de Freitas A., Barth O., et al.,(2015).** Impact of origin on bioactive compounds and nutritional composition of bee pollen from southern Brazil: A screening study. *Food Research International*; 77:82-91.
- **Thibault M. (2017).** Le pollen apicole : ses propriétés et ses utilisations thérapeutiques. *Diplombe D'état De Doctorat en Pharmacie, France* ;
- **Tohamy AA., Abdella EM., Ahmed RR., Ahmed YK. (2014).** Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolis extracts. *Cytotechnology* ; 66 : 283-297.
- **Topalian S., Sznol M., McDermott D., et al. (2014).** Survival, durable tumor remission, and long-termsafety in patients with advanced melanoma receivingnivolumab. *J Clin Oncol* ; 32: 1020-1030.
- **Varpe SS., Juvekar AR., Bidikar MP., Juvekar PR. (2012).** Evaluation of anti-inflammatory activity of Typhaangustifolia pollen grains extracts in experimental animals. *Indian journal of pharmacology* ; 44(6), 788.
- **Vestergaard M., Macaskill P., Holt P., Menzies S. (2008).** Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primarymelanoma: ameta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol* ; 159: 669-676.
- **Wolchok J., Kluger H., Callahan M. et al. (2011).**Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. 364:2517-2526.
- **Wong R., Geyer S., Weninger W. et al. (2016).** The dynamic anatomy and patterning of skin. *ExpDermatol* ; 25(2): 92-98.
- **Zemel E., Loewenstein A., Lei B., Lazar M., Perlman I. (1995).**Ocular pigmentation protects the rabbit retina from gentamicin-induced toxicity. *InvestOphtalmol Vis Sci*; 36: 1875-1884.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimentalstudies. *Thèse de doctorat en Sciences de la Nature et de la Vie, Algérie* : 33-34.
- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., Hamdi R., Heikal O. (2008).** Hyperhomocysteimia and cardiovascular diseases in Algeria people.*Bulletin of the National Research Centre, Cairo,Egypte* ; 33(5): 481-493.

# *Annexes*

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

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

# *Résumé*

## Résumé

Quand l'inflammation aiguë échoue sera développer des affections inflammatoire chronique qui sont à l'origine des plusieurs maladies tels que le cancer, le mélanome cutané est l'un des cancers de la peau le plus agressif, il est développé grâce à des mélanocytes normal transformer on mélanocytes tumoral sous l'effet de plusieurs facteurs.

L'activité anti inflammatoire d'un onguent préparé à base de la cire de l'abeille *Apis mellifera* et un autre a base du pollen de même abeille a été étudié sur un modèle murin de l'inflammation chronique expérimentale pendant 4 jours en consistant à appliquer nos produits( cire et pollen ) et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofenac diethylamine (Voltrène ®)) par application locale avant l'injection d'une solution d'xylène pure dans le dernier jour de l'oreille droite de la souris.

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

Nos résultats montrent que la cire et le pollen de l'abeille *Apis mellifera* qui sont appliqués localement inhibent l'œdème des oreilles induite par le xylène, alors il existe une activité antiœdémateuse exercée par le traitement par voie cutané à base de la cire est du pollen, le produits qui donne des meilleurs résultats est la cire qui applique par une seule dose par jour par rapport ou autre produit qui est e pollen.

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

**Mots clés:** Inflammation, la cire, le pollen, anti inflammatoire, Œdème.

## المخلص

عندما يؤدي فشل الالتهاب الحاد إلى ظهور حالات التهابية مزمنة تكون سبباً لعدة أمراض مثل السرطان، فإن سرطان الجلد الميلانيني هو أحد أكثر سرطانات الجلد عدوانية، ويتم تطويره من خلال تحويل الخلايا الصبغية الطبيعية على الخلايا الصبغية للورم تحت تأثير عدة عوامل

تمت دراسة النشاط المضاد للالتهابات لمرهم واحد تم تحضيره على أساس شمع العسل *Apis mellifera* وآخر يعتمد على حبوب لقاح النحل على نموذج فئران من الالتهاب المزمن التجريبي لمدة 4 أيام عن طريق تطبيق منتجاتنا (الشمع وحبوب اللقاح) والعلاج المرجعي المضاد للالتهابات ((Diclofenac diethylamine (Voltrene ®)) عن طريق التطبيق المحلي قبل حقن محلول الكزيلان النقي في اليوم الأخير من الأذن اليمنى للفأر.

تم تقييم النشاط المضاد للالتهابات حسب حجم الوذمة عن طريق قياس قطر الأذن الأيمن لكل مجموعة، ووزن الحيوان، ونسبة تثبيط الإنتفاخ.

تظهر نتائجنا أن شمع العسل المطبق محلياً من *Apis mellifera* وحبوب اللقاح يثبط إنتفاخ الأذن التي يسببها الكزيلان ، لذلك هناك نشاط مضاد الإنتفاخ يمارسه علاج الجلد القائم على الشمع هو حبوب اللقاح، المنتج الذي يعطي أفضل النتائج هو الشمع الذي ينطبق بجرعة واحدة يوميًا فيما يتعلق أو المنتج الآخر وهو حبوب اللقاح.

على الرغم من أن النتائج التي توصلنا إليها تسلط الضوء على دور مهم للشمع وحبوب اللقاح في النشاط المضاد للالتهابات. من الصعب استقراء النتائج التي توصلنا إليها للممارسة السريرية، كانت دراستنا في المقام الأول دراسة تجريبية أظهرت التأثير العلاجي للشمع وتحضير حبوب اللقاح على الالتهاب المزمن مقارنة بالتحكم والمرجع.

**الكلمات المفتاحية :** التهاب ، الشمع ، حبوب اللقاح ، المضادة للالتهابات ، إنتفاخ الأذن.

## **Abstract**

When acute inflammation fails, chronic inflammatory conditions develop, which are at the origin of many diseases such as cancer. Cutaneous melanoma is one of the most aggressive skin cancers, developed when normal melanocytes transform into tumoral melanocytes under the effect of several factors.

The anti-inflammatory activity of an ointment based on *Apis mellifera* beeswax and another based on *Apis mellifera* bee pollen was studied in a murine model of experimental chronic inflammation.

Experimental chronic inflammation for 4 days by applying our products (wax and pollen) and the reference anti-inflammatory treatment (Diclofenac diethylamine (Voltrene ®)) by local application before injecting a pure xylene solution into the mouse's right ear on the last day.

Anti-inflammatory activity was assessed by edema size, by measuring the diameter of the right ear of each group, the weight of the animal, the percentage of edema inhibition, and so on.

Our results show that locally applied *Apis mellifera* bee wax and pollen inhibit xylene-induced ear oedema, so there is an antioedematous activity exerted by the cutaneous treatment based on wax and pollen, the product that gives the best results is wax applied by a single dose per day compared to the other product which is pollen.

Although our findings point to an important role for wax and pollen in anti-inflammatory activity. It is difficult to extrapolate our results to clinical practice, as our study was primarily an experimental study which demonstrated the therapeutic effect of the wax and pollen preparation on chronic inflammation in comparison with control and reference.

**Key words :** Inflammation, wax, pollen, *Apis mellifera*, Anti-inflammatory, Oedema

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : MERAHI khaoula  
YNINEB ahlem

## **Le mélanome cutané : Propriétés anti-inflammatoire du pollen et de la cire sur un modèle murin d'inflammation aigue**

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

### **Résumé**

Quand l'inflammation aigue échoue sera développer des affections inflammatoire chronique qui sont à l'origine des plusieurs maladies tels que le cancer, le mélanome cutané est l'un des cancers de la peau le plus agressif, il est développé grâce à des mélanocytes normal transformer on mélanocytes tumoral sous l'effet de plusieurs facteurs.

L'activité anti inflammatoire d'un onguent préparé à base de la cire de l'abeille *Apis mellifera* et un autre a base du pollen de même abeille a été étudié sur un modèle murin de l'inflammation chronique expérimentale pendant 4 jours en consistant à appliquer nos produits( cire et pollen ) et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofenac diethylamine (Voltrène ®)) par application locale avant l'injection d'une solution d'xylène pure dans le dernier jour de l'oreille droite de la souris.

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

Nos résultats montrent que la cire et le pollen de l'abeille *Apis mellifera* qui sont appliqués localement inhibent l'œdème des oreilles induite par le xylène, alors il existe une activité antioédémateuse exercée par le traitement par voie cutané à base de la cire est du pollen, le produits qui donne des meilleurs résultats est la cire qui applique par une seule dose par jour par rapport ou autre produit qui est e pollen.

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

**Mots-clefs :** Inflammation, la cire, le pollen, anti inflammatoire, Œdème.

**Laboratoire de recherche :** Animalerie de l'université des Frères Mentouri –Constantine 1

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

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

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