

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 :

Polyarthrite rhumatoïde : étude comparative de l'effet du pollen et de la cire sur l'œdème aigu de la patte de souris

Présenté par : **GOUAREF Khouloud**
BENAMARA Ines
HAFI Yousra

Le 17 /06/2023

Jury d'évaluation :

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

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

Examinatrice : ARAIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire

2022 – 2023

Remerciements

Nous commençons par remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage, la volonté et l'amour du savoir pour pouvoir réaliser ce modeste travail.

On tient à remercier tout particulièrement **Mme. MECHATTI Chahinez** pour tout le soutien et l'encadrement qu'elle nous a donné, on la remercie également pour ses conseils et ses encouragements tout au long de ce travail, et surtout pour avoir su nous faire confiance.

Nous adressons également nos vifs remerciements à **Mme ARIBI Boutheyna** pour sa généreuse disponibilité et pour sa grande professionnalité, elle a su mettre à disposition ses connaissances pour nous permettre d'avancer dans notre recherche, on a énormément appris

Ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de **Mr. MESSAOUDI Sabar** on le remercie pour la qualité de son guide exceptionnel, pour sa patience, on tient à lui exprimer notre profond respect.

Nous remercions également tous les enseignements de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et spécialement l'équipe pédagogique de la spécialité immunologie, pour avoir partagé leurs expériences et leurs connaissances avec nous lors des cours et pour tous les efforts fournis tout au long de notre cursus universitaire.

Nous remercions sincèrement le chef de département de biologie animale **Mr. MADACI Brahim** et tout le personnel de département de Biologie Animale.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Grace à la volonté divine d'ALLAH notre dieu tout puissant et bien veillant qui a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce projet

A mon très cher père HAFI Azzedine

Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Tu restes dans nos cœurs et à jamais brûlera ta flamme

Merci à toi papa, pour ce que tu m'as apporté

Je voulais seulement te dire, qu'à jamais je t'aimerais.

*À la personne la plus précieuse que j'ai, à celles qui représente les femmes du monde ensemble, source d'amour et de tendresse, ma très chère mère **Nassima***

*A mes deux sœurs **Esma et Amani** qui m'ont apporté un grand soutien moral tout au long de mon travail. Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes amies : **Batoul, Ferial, Racha***

*À mes binômes : **Khouloud et Ines***

A toute ma famille Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Que DIEU le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

HAFI Yousra

Dédicace

Je remercie en premier et avant tout ALLAH tout puissant qui m'a guidé vers cette discipline qu'est « l'immunologie » et qui m'a permis de réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce projet

A mes tendres parents

*A mon père **GOUAREF El hadj** et ma mère **HAMMOUDI Samira** aucun mot ne décrira jamais assez mon affection et ma fierté d'être votre fille et aucune dédicace ne sauraient exprimer mon respect et l'amour éternel que je vous porte pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Puisse DIEU vous préserver et vous accorder longue vie, santé et bonheur.*

A mes chères sœurs et frères

Je vous remercie d'être toujours à mes côtés et pour votre soutien.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet

Soit possible, je vous dis merci.

GOUAREF Khouloud Rania

Dédicace

e remercie en premier et avant tout ALLAH tout puissant qui m'a guidé vers cette discipline qu'est « l'immunologie » et qui m'a permis de réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce projet

A ma chère mère Benamara rabia

A mon cher père Benamara mostafa

Qui non jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs

A mes chères sœurs insaf, chahinez

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles

A mes chers binômes :

GOUEREF Khouloud Rania

HAFI Yousra

Pour leur entente, leur sympathie et leur efforts au long de ce projet

Benamara ines

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

PARTIE I. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

I. Définition de la polyarthrite rhumatoïde..... 02

II. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. 02

III. Anatomie 03

III.1 Composition de l'articulation normale..... 03

III.2 La membrane synoviale 03

III.2.1 La couche bordante ou intima 03

III.2.2 La couche subtintima 03

III.2.3 La subsynoviale..... 04

III.3 La membrane synoviale pathologique 04

IV. Etiologie de la polyarthrite rhumatoïde 05

IV.1 Facteurs hormonaux 05

IV.2 Facteurs génétique 06

IV.3 Facteurs environnementaux 06

IV.3.1 Le tabac 06

IV.3.2 Les infections 06

IV.4 Facteurs immunologiques 06

V. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde..... 07

V.1	Immunopathologie des lésions articulaires	07
V.1.1	La phase d'initiation	08
V.1.2	La phase de recrutement et d'inflammation.....	08
V.1.2.1	Migration cellulaire	09
V.1.2.2	L'infiltrat des cellules de la synoviale	09
V.1.3	La phase de prolifération synoviale	14
V.1.3.1	Prolifération synovial.....	14
V.1.3.2	Formation des pannus.....	14
V.1.4	La phase de réparation	14
V.2	Immunopathologie des lésions extra articulaires	15
VI.	Diagnostique de la polyarthrite rhumatoïde.....	16
VI.1	Signe clinique générales.	16
VI.2	La Phase initiale ou débutante	17
VI.2.1	Les critères de classification	17
VI.2.2	Oligoarthrite distale.....	18
VI.2.3	Explorations complémentaires.....	18
VI.3	La Phase d'états	19
VI.3.1	Manifestations articulaires.....	19
VI.3.1.1	Manifestations au niveau des mains, poignets et pieds	19
VI.3.1.2	Manifestations au niveau des épaules, des coudes et le rachis cervical	20
VI.3.2	Atteinte tendineuse.....	21
VI.3.3	Manifestations extra-articulaires.....	21
VII.	Les traitements pour la polyarthrite rhumatoïde	22
VII.1	Traitements symptomatique	22
VII.2	Traitements de fond	24
VII.2.1	Les biothérapie	24

VII.2.1.1 Inhibiteurs de cytokines	25
--	----

VII.2.1.2 Inhibiteurs cellulaires	25
---	----

CHAPITRE II: CIRE ET POLLEN

I. Le pollen	27
--------------------	----

I.1 Définition	27
----------------------	----

I.2 Origine	27
-------------------	----

I.3 Composition	27
-----------------------	----

I.4 Caractéristiques physiochimique	28
---	----

I.5 Propriétés thérapeutique de pollen	29
--	----

II. La cire	30
-------------------	----

II.1 Définition	30
-----------------------	----

II.2 Origine	30
--------------------	----

II.3 Caractéristiques du la cire	31
--	----

II.4 Les différents composants de la cire	31
---	----

II.5 Caractéristiques physico-chimiques et sensorielles	32
---	----

II.6 Différents domaines d'utilisation	33
--	----

PARTIE II. PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE 1. MATERIELS ET METHODES

I.1 Matériel	36
---------------------------	-----------

I.1.1 Produits de la ruche	36
----------------------------------	----

I.1.1.1 Cire	36
--------------------	----

I.1.1.2 Pollen	36
----------------------	----

I.1.1.3 Matériels utilisés	37
----------------------------------	----

I.1.2 Choix des animaux	37
-------------------------------	----

I.2 Méthodes	38
---------------------------	-----------

I.2.1 Pommade de pollen	38
-------------------------------	----

I.2.2 Pommades de cire	38
------------------------------	----

I.2.3 Traitement des souris.....	39
I.2.4 Induction de l'arthrite par formaldéhyde	39
I.3 Les paramètres suivis au cours du traitement	
I.3.1 Le poids	40
I.3.2 Aliments	40
I.3.3. Evolution de l'oedème	40
I.4 Analyses statistiques	40

CHAPITRE II . RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. RESULTATS

I.1 Effet des produits de la ruche sur le poids des souris et la consommation d'aliment ..	44
I.1 Variation du poids	44
I. 2 Consommation de l'aliment	45
I.2. L'évolution pondérale	48
II.1 Photographie de la patte droite (oedemateuse) des souris	49
II.2 Evolution de l'oedeme de la patte oedémateuse	51
II. DISSCUSION	55
III.CONCLUSION ET PRESPECTIVE	58

Références bibliographique

Annexe

Résumé

Abstract

الملخص

Liste des abréviations

ACPA : Anticorps Anti-Proteins Citrullinés.

ACR: American college of rheumatology.

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdiens .

Anti CCP : Anti peptides cycliques citrullines .

BCR : B-cell Receptor (Récepteur des lymphocytes B).

CPA : Cellules Présentant L'antigène.

CRP : Protein C-Reactive .

DAS : Disease activity score.

EBV : Epstein Barr Virus .

ESR : Taux de sédimentation érythrocytaire .

EULAR: Ligue Européenne contre le rhumatisme.

FR : Facteur Rhumatoïde.

GC : Les Glucocorticoïdes .

GWAS: Génome Wide Association Study.

HLA : Human leucocyte antigen.

IFN γ : Interferon γ .

IG : Immunoglobuline.

IL : Interleukine .

IRM : Imagerie par resonance Magnétique.

LB : Lymphocytes B.

LT : Lymphocyte T .

LTH : lymphocyte T helper .

NAD: Nombre d'articulations douloureuses.

NAG : Nombre d'articulations gonflées .

NK : natural killer .

PN : Polynucléaire neutrophile .

PR : Polyarthrite rhumatoid .

T.REG : Lymphocytes T régulatrices .

TCR : T-cell receptor (récepteur des lymphocytes T) .

TLR : Récepteurs Toll like .

TNF : Tumor Necrosis Factor.

VEGF : Vascular endothelial growth factor .

VS : Vitesse de sédimentation .

Listes des figures

Figure	Titre	Page
01	Les articulations touchées par la polyarthrite rhumatoïdes.	04
02	Anatomie de l'articulation synoviale.	05
03	Membrane synoviale saine.	07
04	Hyperplasie des franges et des vaisseaux béants, non congestifs.	07
05	4 à 5 assises cellulaires (étoile) et infiltration péri vasculaire.	07
06	Les Phases de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde.	10
07	Les acteurs de la polyarthrite rhumatoïde.	11
08	Les différentes stimulations des lymphocytes.	12
09	Activation des synoviocytes, macrophages et fibroblastes.	13
10	Activités du TNF α .	14
11	Formation de pannus synoviale pendant l'inflammation.	15
12	La différence entre les articulations normale et inflammatoire.	17
13	Représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28.	19
14	Echelle du score DAS.	20
15	Gonflement des articulations des doigts.	20
16	Des metatarsalgies bilatérales.	20
17	Stratégies thérapeutiques dans la Polyarthrite Rhumatoïde.	25
18	Pollen d'abeille.	27
19	Pelotes de pollen.	28
20	La cire d'abeille.	30
21	Cire d'abeille sur un cadre de corps de ruche.	31
22	La cire.	37

23	Le pollen.	37
24	Application locale du produit sur la patte.	39
25	Injection de formaldéhyde au niveau de la patte droite de la souris.	41
26	Pieds inflammés.	42
27	la différences entres un pied inflammé et pied normale.	43
28	Effet de la cire et du pollen sur le poids des souris.	45
29	Effet de la cire et du pollen sur la consommation d'aliments.	46
30	L'effet de l'administration locale de la cire et du pollen sur le poids des souris pendant 8 jours.	48
31	Observation visuelle du groupe expérimental traité par une préparation du pollen (GEP).	49
32	Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde.	50
33	Observation visuelle du groupe Standard traité par Diclofenac (GES).	50
34	Observation visuelle du groupe contrôle (non traité).	51
35	L'effet de l'administration locale de la cire et du pollen sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8.	52
36	L'effet de la cire et du pollen sur le poids des pattes inflammées à la fin de l'expérience (J8).	54

Listes des tableaux

Tableau	Titre	Page
01	Le rôle des différentes LT helpers (Th).	12
02	Critères ACR / EULAR 2009 pour le diagnostic de PR.	19
03	Le diagnostic du PR.	21
04	Manifestations articulaires au niveau des mains, p0ieds, poignets.	22
05	Les différentes manifestations articulaires au niveau des épaules, les coudes, le rachis cervical.	23
06	Les propriétés thérapeutique du pollen.	29
07	La composition de cire d'abeille.	32
08	Caractéristiques sensorielles et physico-chimiques de la cire d'abeille.	33
09	Matériels utilisé.	37
10	Traitement des souris.	39

Introduction

Introduction

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse.

Parmi les maladies inflammatoires les plus répandues, on trouve la polyarthrite rhumatoïde (PR). C'est une maladie inflammatoire chronique multi-systémique à médiation immunitaire, qui affecte principalement les articulations synoviales **(Rat et al., 2004)**.

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules, bien qu'étant efficaces, présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation au long cours **(Gaziano et al., 2006)**.

Devant l'augmentation considérable du nombre de pathologies inflammatoires et les effets secondaires des médicaments synthétiques anti-inflammatoires, de nombreuses études ont été poursuivies dans la recherche des composés d'origine animale ou végétale qui pourraient minimiser ces cotés négatifs **(Boussalia, 2019)**.

L'apithérapie est une pratique qui consiste à soigner divers maux à l'aide des produits issus des abeilles. Aujourd'hui, elle joue encore un rôle très important dans les traditions thérapeutiques et la vie des habitants. Ces dernières années, beaucoup de recherches se sont orientés vers la valorisation de la médecine traditionnelle en vue de vérifier la sûreté et l'efficacité des produits de la ruche et d'établir des règles scientifiques pour l'usage de ces produits.

La cire et le pollen sont l'une des produits les plus anciennes et les plus appréciées dans le monde. Dans la médecine moderne et la pharmacologie pointent fortement vers son utilisation comme anti-inflammatoire, hypolipodémiant, anti-athérosclérotique, analgésique **(Clavel et al., 2014)**.

C'est dans ce but que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer l'activité anti-inflammatoire de la cire et du pollen.

Dans notre travail, nous avons fixé 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 apport à l'application locale de l'anti-inflammatoire de référence (Diclofénac).

PARTIE I. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

I. Définition de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique multi-systémique à médiation immunitaire, qui affecte principalement les articulations synoviales **(Rat et al., 2004)**. Elle peut entraîner une inflammation, une destruction articulaire, une déformation et une invalidité, et peut également présenter des manifestations extra-articulaires **(Carbone et al., 2020)**.

Les articulations de la main, couramment impliquées, sont les articulations métacarpo-phalangiennes, les articulations inter-phalangiennes proximales et les articulations du poignet. Les genoux, les chevilles, les coudes, les épaules, la colonne cervicale et les articulations temporo-mandibulaires sont d'autres articulations qui peuvent être affectées par la PR **(Carbone et al., 2020) (figure 1)**.



Figure 1 : les articulations touchées par la polyarthrite rhumatoïde **(Martens, 2012)**.

II. Epidémiologie

La prévalence augmente avec l'âge, et est observée entre 30 et 50 ans (peut survenir à tout âge) avec un âge d'apparition plus tardif chez les hommes, car la maladie est plus répandue chez les femmes, Le ratio femme / homme est de 2-3: 1. **(Tuncer T, et al. Arch Rheumatol. 2018 Jun; 33 (2): 128-136)**

On constate des grandes variations selon les pays et les ethnies .

Les plus forts taux se retrouvent dans les populations où le taux de consanguinité l'est également, c'est le cas des Indiens chipewa (5.3 %), Yakima (6%) , Pima (5.3%) . dans les

autres pays la polyarthrite rhumatoïde n'est pas assez forte comme en Amérique du Nord (0.8%) et en Asie (0.3 % à 0.8 %) , et en Algérie elle est presque rare (0.13%) (Saraux ,2000).

III. Anatomie

La PR regroupe des affections qui touchent l'ensemble de l'appareil locomoteur, qui résulte de la dégénérescence du cartilage articulaire, due principalement au vieillissement.

III.1 Composition de l'articulation normale

On retrouve notamment le cartilage qui recouvre les extrémités des os et des ligaments les reliant entre eux. Cet ensemble est enveloppé dans une capsule dont l'intérieur est tapissé par la membrane synoviale (Wilfried, 2014)(figure 2).

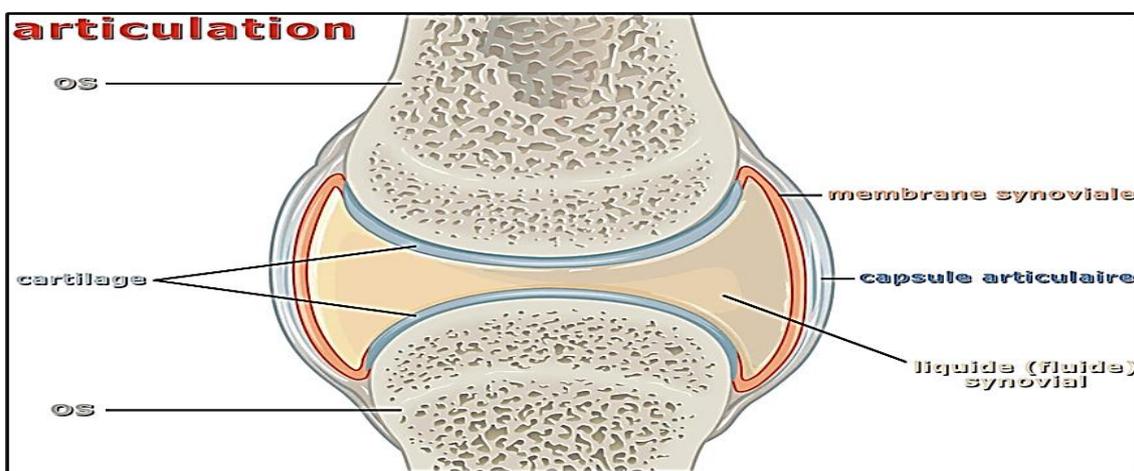


Figure 2 : Anatomie de l'articulation synoviale (Étienne, 2022).

III.2 La membrane synoviale

C'est une structure richement vascularisée et innervée, tapissant la face interne des articulations diarthrodiales, des gaines des tendons et des bourses, faisant le lien entre le compartiment sanguin et la cavité articulaire. Elle est composée de synoviocytes qui synthétisent l'acide hyaluronique par les synoviocytes B de la couche bordante (Toussaint, 2000).

1. **La couche bordante ou intima** : contenant des mucopolysaccharides et des filaments aperiodiques et peu de desmosomes. De plus, l'absence de la membrane basale contribue à sa propriété de filtre lâche. On distingue en microscopie électronique deux types de synoviocytes, A et B.
2. **La couche subintima** : c'est un tissu riche en cellules, notamment des fibroblastes, des histiocytes, des mastocytes et des fibres de collagènes.

3. **La subsynoviale** : c'est un tissu fibro-graisseux qui sépare la couche subintimale de la capsule et dans laquelle on trouve également des vaisseaux de plus grande taille (**Toussaint, 2000**).

Plusieurs sont les rôles de la membrane synoviale :

- elle élabore le liquide articulaire qui permet la lubrification et la nutrition du cartilage avasculaire, la synovie ;
- elle régule la pression et la température locale ;
- elle a aussi un rôle dans la défense et la réponse immunitaire intra-articulaire. Les synoviocytes macrophagiques phagocytent et éliminent les débris et les particules intra-articulaires ; à l'état normal, elle assure à l'articulation diarthroïdale un mouvement indolore (**Toussaint, 2000**).

III.3.1 La membrane synoviale pathologique

La multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale provoque son épaissement que l'on appelle pannus synovial et produit davantage de liquide synovial qui se stocke au sein de l'articulation. L'inflammation progresse, détruisant petit à petit différentes structures (os, cartilage, tendons et ligaments) (**Wilfried, 2014**).

L'inflammation synoviale apparaît à la jonction du cartilage et de la membrane synoviale en forme de pannus synovial. Cette prolifération est étendue à toute l'articulation, mais son importance varie à l'intérieur de l'articulation. Aussi, l'inflammation à ce niveau est plus intense dans le compartiment fémorotibial que dans le compartiment fémoropatellaire où une fibrose est souvent observée.

L'intima est le siège d'une hyperplasie de la couche bordante synoviale sévère avec augmentation du nombre d'assises cellulaires, notamment au cours des formes inflammatoires. Des ulcérations des cellules bordantes et des plages de nécrose fibrinoïde peuvent également être retrouvées avec souvent une néo-angiogenèse (**Wilfried, 2014**).

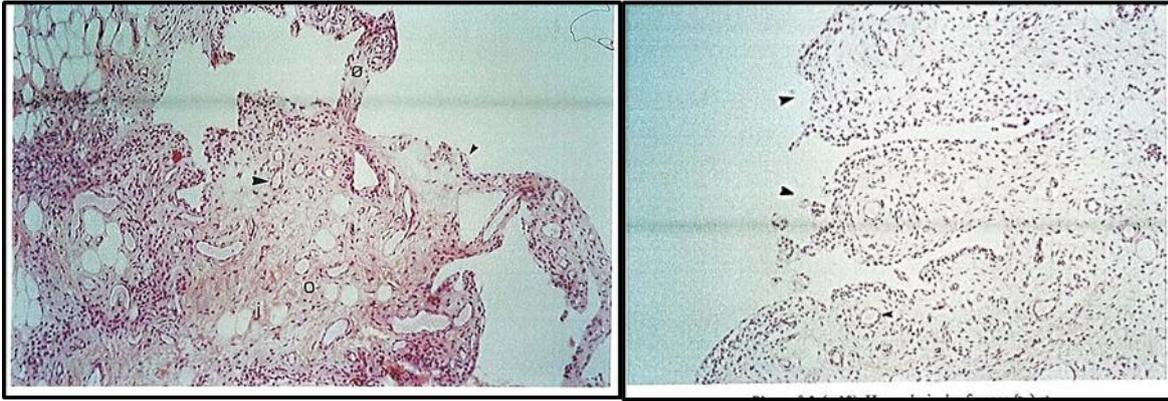


Figure 3 : (X 5) Membrane synoviale saine (Toussaint, 2000).

Figure 4 : (X 10) : hyperplasie des franges et des vaisseaux béants, non congestifs (Toussaint, 2000) .

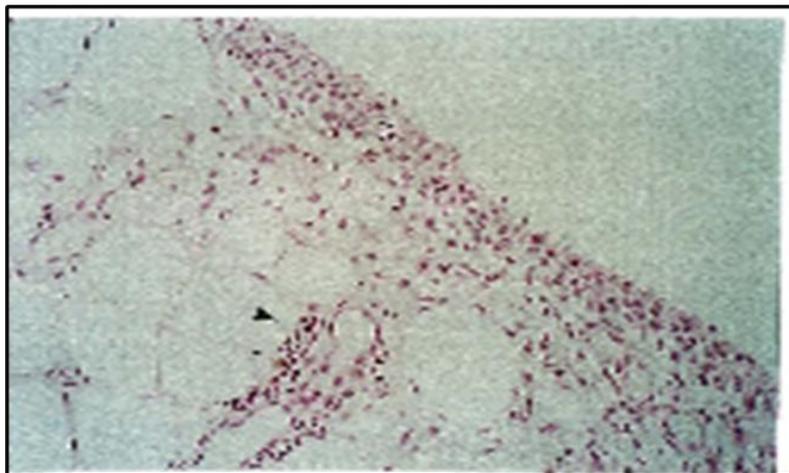


Figure 5 : (X20) : 4 à 5 assises cellulaires (étoile) et infiltration péri vasculaire (Toussaint, 2000).

IV. Etiologie de la polyarthrite rhumatoïde

IV.1 Facteurs hormonaux

Cette maladie est à nette prédominance féminine et survient souvent en période péri-ménopausique. Une rémission est fréquente pendant la grossesse et une poussée presque constante au décours de l'accouchement.

Les contraceptifs œstroprogestatifs diminuent la sévérité de la polyarthrite rhumatoïde sans en réduire véritablement l'incidence. Il n'y a pas d'anomalie du métabolisme des œstrogènes ou de la progestérone chez ces femmes. En revanche, la PR chez l'homme peut être associé à une hypoandrogénie.

Certaines hormones modulent la réponse immunologique, car il existe une étroite interaction entre le système endocrinien et le système immunitaire. Il est donc possible que ces facteurs hormonaux facilitent le passage de la PR de la phase d'initiation à la phase inflammatoire (Sany, 2003).

IV.2 Facteurs génétique

L'existence d'une prédisposition génétique dans la PR a été mise en exergue suite à l'observation d'une agrégation familiale de la pathologie et de l'étude de concordance chez les jumeaux monozygotes et dizygotes (Frisell *et al.*, 2016).

Les études GWAS (Génome Wide Association Study) ont démontré l'existence de plusieurs gènes candidats qui augmentent la survenue de cette pathologie. En première position se trouve le gène de la molécule HLA-DR B1 ; qui a été identifié en 1976. Par la suite, d'autres gènes non-HLA ont été identifiés, ils sont essentiellement impliqués dans la régulation de la réponse immunitaire [(Stastny, 1976), (Viatte *et al.*, 2017)].

IV.3 Facteurs environnementaux

IV.3.1 le tabac

Depuis les premières études publiées, la cigarette a été maintes fois associée à une susceptibilité accrue de développer une PR. Le risque existe surtout chez des personnes génétiquement prédisposées (Padyukov *et al.*, 2004).(Sugiyama *et al.*, 2010)

IV.3.2 Les Infections

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les infections bactériennes ou virales et le déclenchement de la PR. L'Epstein-Barr virus (EBV), l'Escherichia coli (E.coli) et les mycobactéries sont les principaux agents en cause (Toussiro, 2007).

Les agents infectieux peuvent induire une réponse immunitaire innée par activation des récepteurs Toll-like (TLR), qui est activé par les composants lipopolysaccharidiques de la membrane bactérienne présents dans l'ADN bactérien. Ces dérivés bactériens pourraient déclencher une réaction inflammatoire à l'origine de la PR et également maintenir une stimulation de l'immunité innée avec libération en cascade de nombreuses cytokines (l'IL1, l'IL6 et le TNF α) auto-alimentant le syndrome inflammatoire (Picard, 2018).

IV.4 Les facteurs immunologiques

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune, cela implique un rôle prépondérant du système immunitaire dans la physiopathologie de la maladie. Elle se développe sur un terrain immunitaire dont la réactivité est exagérée et plusieurs facteurs immunologiques peuvent y être impliqués.

On peut constater un excès d'expression des antigènes HLA de classe II, et donc une surexpression des lymphocytes T auto-réactifs [(Martens *et al.*, 1997) ,(Hill *et al.*, 2003)].

De plus, la formation de complexes immuns, producteurs de cytokines pro-inflammatoires, joue un rôle dans l'immunité humorale (Mathsson *et al.*, 2006).

Des anticorps dirigés contre les peptides citrullinés, encore appelés anti-CCP sont aussi détectés (Hill *et al.*, 2003).

V. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie qui n'est pas spécifique à un organe. Les articulations sont atteintes dans la majorité des cas, alors que les manifestations extra articulaires sont variables et inconstantes (Wilfried, 2014).

V.1. Immunopathologie des lésions articulaires

La lésion articulaire trouve son origine dans la synovite rhumatoïde chronique autoentretenu. Cette manifestation provoque une prolifération synoviale s'accompagnant de la croissance d'un pannus synovial au bord de l'articulation. Les destructions ostéocartilagineuses sont généralement dues à ce pannus.

Il existe 4 étapes dans ce processus :

1. L'étape d'initiation.
2. L'étape d'inflammation et du recrutement cellulaire comprenant la migration des cellules, l'infiltration de la synovite rhumatoïde et un trouble dans la régulation des cytokines.
3. L'étape de propagation synoviale et de destruction articulaire.
4. L'étape de réparation de l'articulation (Wilfried, 2014).

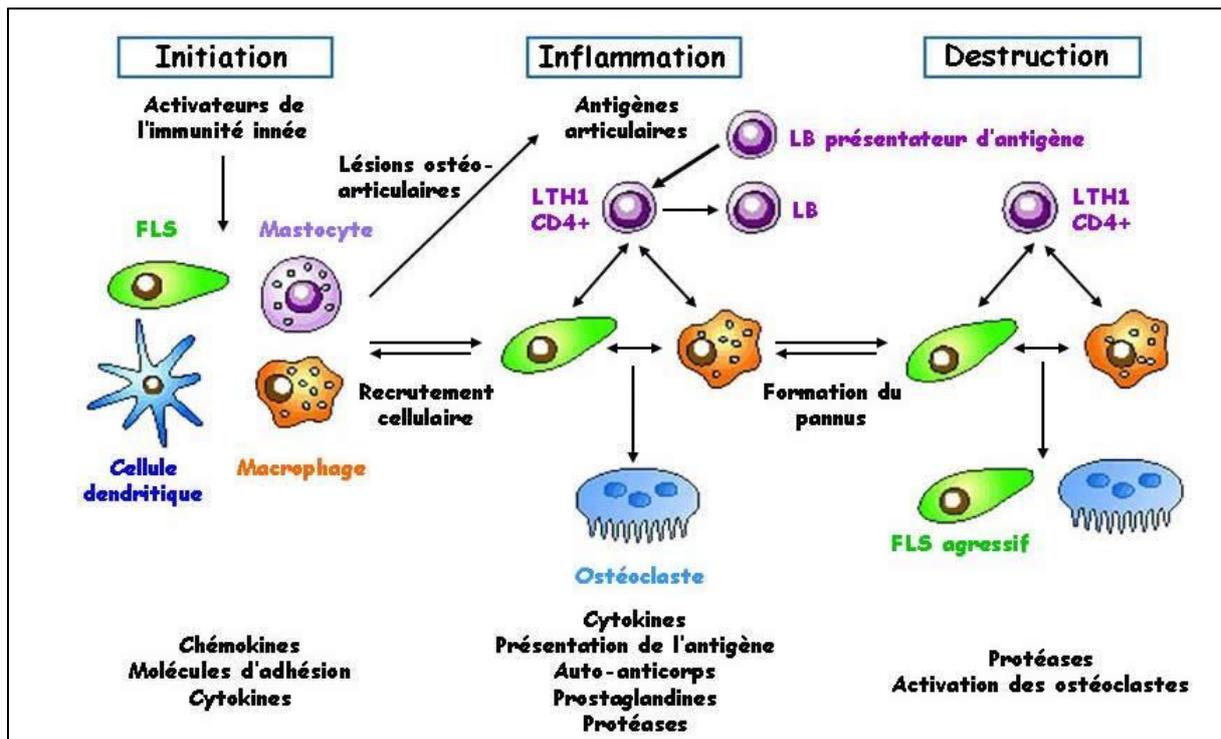


Figure 6: Les Phases de la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (Firestein, 2002).

V.1.1 La phase d'initiation

C'est une phase non spécifique vraisemblablement, commune à beaucoup de rhumatismes inflammatoires et elle est totalement réversible. Le mécanisme de déclenchement du processus pathologique reste inconnu (Baclé, 2012), (Cofer, 2011).

Un antigène est présenté aux LT CD4 via une cellule présentatrice d'antigène (CPA) en association des molécules HLA classe II (DR4 ou DR1) (Radideau, 2010). Les LT ainsi activés, vont alors inciter d'autres types cellulaires à produire de l'interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 2 (IL2) renforçant la réponse immunitaire et amplifiant ainsi le phénomène inflammatoire (Combe *et al.*, 2007).

V.1.2 La phase de recrutement et d'inflammation.

Le recrutement cellulaire et l'inflammation de la synoviale se résument en 3 événements (Benhamou *et al.*, 2009) :

- ❖ la migration cellulaire du sang vers l'articulation.
- ❖ l'infiltrat des cellules de la synoviale.
- ❖ le trouble de la régulation des cytokines.

V.1.2.1 Migration cellulaire

L'inflammation de la synovie requiert l'intervention de cellules présentes dans le sang et plus précisément des leucocytes, grâce à l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de la synovie et cela, dès les stades précoces de la PR (Wilfried, 2014). Cette angiogenèse est dépendante de plusieurs acteurs, à savoir le VEGF, l'endothéline, ou l'angiostatine.

Afin de pouvoir effectuer la migration du sang vers la synovie, les cellules concernées disposent de molécules d'adhésion leur permettant de se fixer à l'endothélium des capillaires de la synovie avant de pouvoir traverser la paroi endothéliale. Une fois la migration cellulaire en cours, on retrouve principalement dans une synovie rhumatoïde des lymphocytes T, des granulocytes neutrophiles et des macrophages (Wilfried, 2014).

V.1.2.2 L'infiltrat des cellules de la synoviale

Les nouvelles cellules ayant migré dans la synovie constituent l'infiltrat synovial qui est à l'origine de l'inflammation articulaire et donc engendre les premiers symptômes de la PR. La synovie présente alors un nombre important de cellules différentes toutes impliquées dans des interactions complexes dont certaines encore mal connues (Wilfried, 2014).

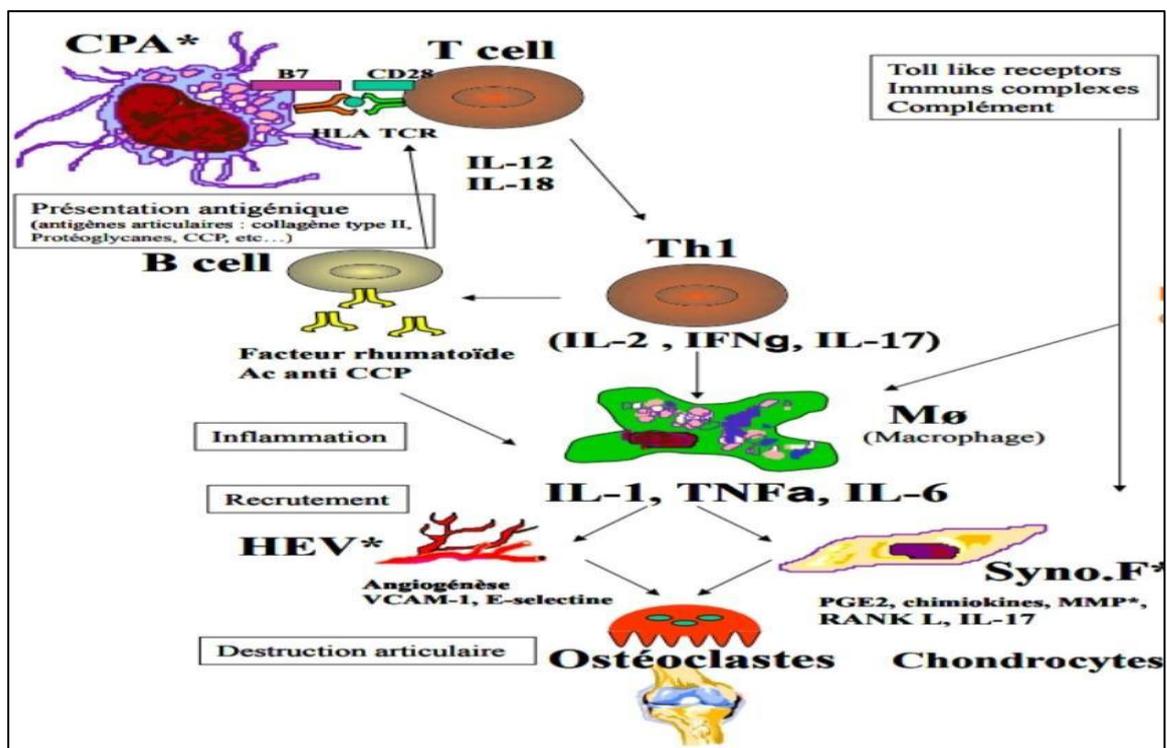


Figure 7: Les acteurs de la polyarthrite rhumatoïde (Sany, 2003).

V.1.2.2.1 Lymphocytes T

Les lymphocytes T (LT) ont un rôle principal dans la phase initiatrice et dans la formation de l'infiltrat cellulaire par l'activation des autres cellules immunitaires comme les lymphocytes B ou encore les macrophages. La cascade d'activation des cellules immunitaires du synovial rhumatoïde est dépendante de l'activation des LT.

Les LT ainsi activés sont principalement des LT auxiliaires CD4⁺ ; CD45RO. Ils vont se différencier en 4 sous-types induisant chacun une réponse immunitaire et une synthèse de cytokines différentes (**Morel, 2014**).

Tableau 1 : Le rôle des différentes LT helpers (Th) (**Wilfried, 2014**).

LTH	Rôle	Signature cytokinique
LTh 1	Ils sont responsables de l'activation des LT cytotoxiques et sont pro- inflammations.	IFN- γ , l'IL-2 et TNF α .
LTh 2	Ils sont responsables de l'activation des lymphocytes B.	IL-4, IL-5 et IL-10.
LTh17	Ils jouent un rôle dans la destruction de l'os et du cartilage et ont un rôle primordial dans le recrutement des granulocytes neutrophiles.	IL17, IL-21 et l'IL-22 et IL23.
LTh REG	Ils permettent de créer une tolérance à l'Ag et ont un rôle anti- inflammatoire.	IL10 et TGF β .

Parmi ceux présents dans la synovie, on retrouve majoritairement les LT de type LTh1\LTh17 dont la présence en quantité importante supprime l'action régulatrice des LTh régulatrices (dérégulation de la balance cytokines pro-inflammatoires et cytokines anti - inflammatoires).

En plus des lymphocytes T «helpers», d'autres types de LT interviennent dans le mécanisme induisant les lésions ; comme les LT CD8 et cellules Natural Killers (NK) sont également de type cytotoxique. Ces cellules sont impliquées dans diverses manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde (**Wilfried, 2014**).

V.1.2.2.2 Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie des maladies auto-immunes et notamment de la polyarthrite rhumatoïde à cause de leur capacité à produire des anticorps et des cytokines pro-inflammatoires. (figure 8) (**Husson, 2003**)

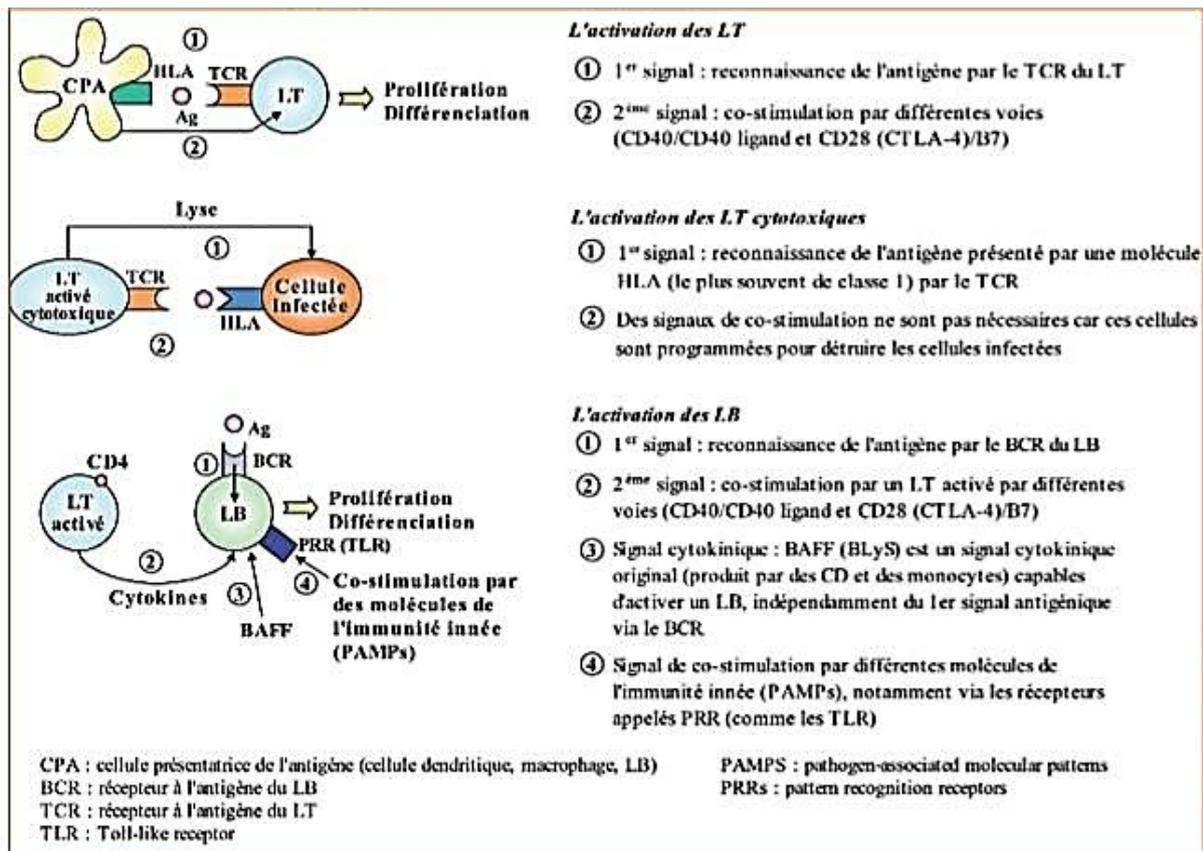


Figure 8: Les différentes stimulations des lymphocytes (Husson, 2003).

V.1.2.2.3 Les synoviocytes

Les synoviocytes sont les cellules les plus abondantes dans la couche bordante de la synoviale. Il y existe deux types de synoviocytes ; les macrophagiques et les fibroblastiques.

Les synoviocytes fibroblastiques, synoviocytes de type A, retrouvées dans la PR ont pour particularité une surexpression de facteurs anti-apoptotiques entraînant une prolifération accrue et une durée de vie plus longue de ces cellules dans la couche bordante de la synoviale.

Les synoviocytes macrophagiques, synoviocytes de type B, ont un rôle pro-inflammatoire qui va pérenniser l'inflammation locale. Elles vont produire des radicaux libres délétères pour l'articulation, des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes, etc.) (Benfreha, 2018).

L'activation des synoviocytes, macrophages et des fibroblastes, est décrite par des boucles d'auto-activation par les macrophages et fibroblastes via la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance (figure 9) (Firsten *et al.*, 2003).

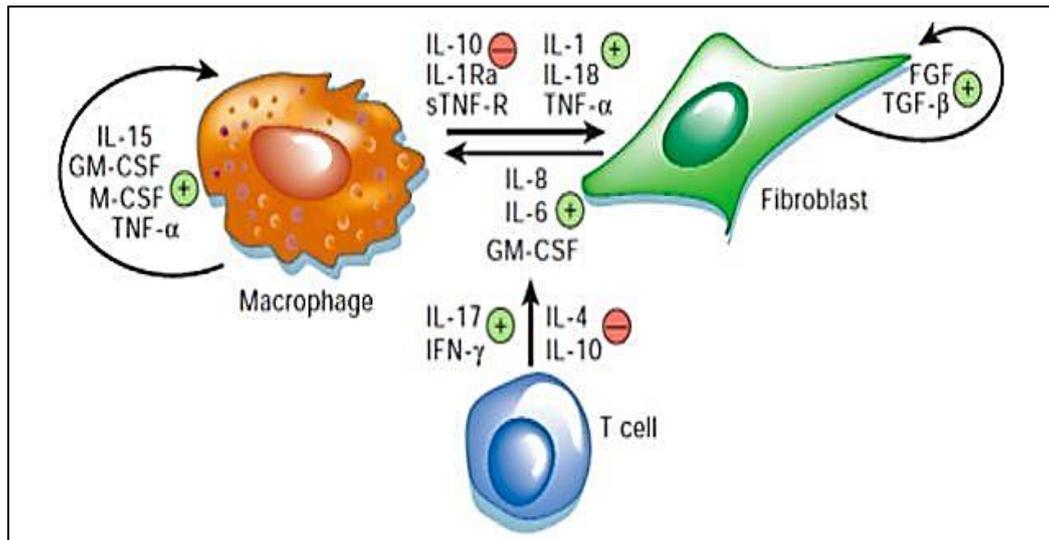


Figure 9 : Activation des synoviocytes, macrophages et fibroblastes (Firsten *et al.*, 2003).

➤ **le trouble de la régulation des cytokines**

Les cytokines ont un rôle primordial dans l’immunopathologie de la PR. Les patients atteints présentent un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires [(Buchts *et al.*, 2001), (Sany, 2003)].

Les cytokines disposent de récepteurs solubles qui résultent d’un clivage du récepteur transmembranaire et qui possèdent la faculté d’inhiber leurs actions. Dans les cas de PR, les taux de ces récepteurs solubles sont moindres et contribuent ainsi à un déséquilibre de cytokines. Ce déséquilibre est accentué également par un excès de sécrétion des cytokines Th1 et un défaut des Th2. Cette différence va stimuler les macrophages et ainsi créer une production massive de cytokine IL-1 et TNF α .

Les rôles des cytokines permettent de les classer selon 3 catégories ; pro-inflammatoires, anti-inflammatoires et régulatrices (Chen *et al.*, 2011).

a) Les cytokines pro- inflammatoires

1.1. TNF α

Le TNF α est le premier messenger chimique libéré et induirait la régulation des autres cytokines (Wilfried, 2014). Chez un sujet atteint de PR, le TNF α se retrouve en quantité importante dans le liquide synovial, et des concentrations moindres dans le sérum. Ce phénomène traduit une production localisée (Alvaro *et al.*, 1991).

Le TNF α est devenu la cible de prédilection des avancées thérapeutiques avec notamment la création des biothérapies (Menkes *et al.*, 2004).

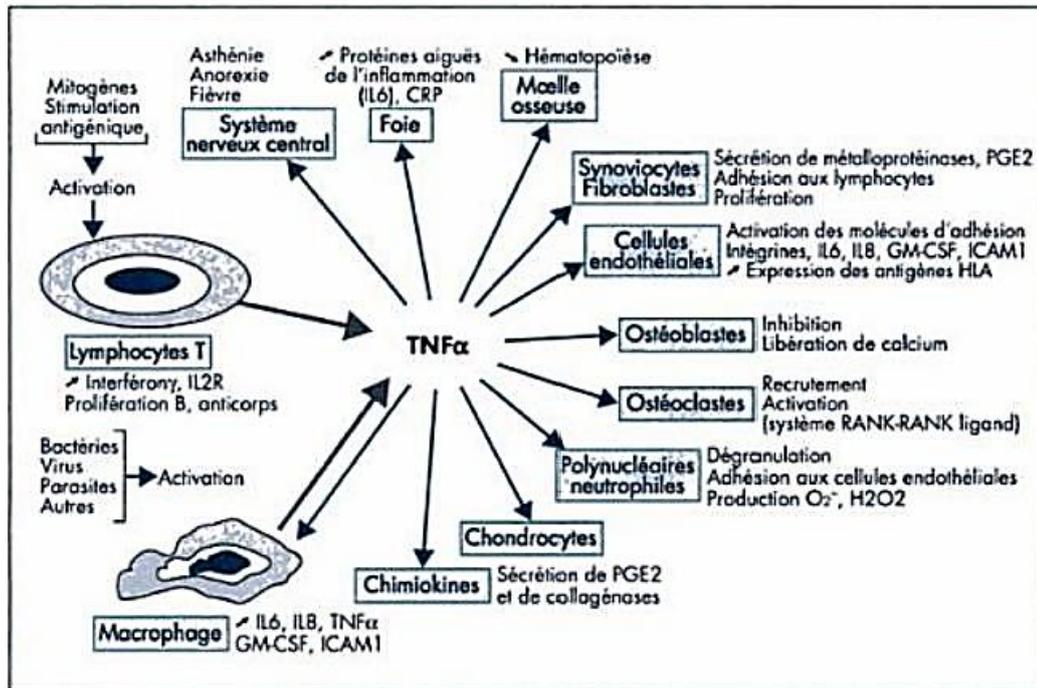


Figure 10: Activités du TNF α (Sany, 2003).

1.2. Interleukine 1

L'IL-1 possède des propriétés similaires aux TNF α . Leurs actions simultanées induisent une synergie des effets délétères. Il est impliquée à la fois dans l'entretien de l'inflammation et dans la destruction articulaire (Yamada *et al.*, 2004). L'IL-1 est principalement produite par les monocytes, ainsi que par les synoviocytes de type macrophagique.

Contrairement au TNF α , l'IL-1 possède une activité locale et notamment au sein de l'articulation. Son rôle dans les lésions cartilagineuses et dans leurs délais de guérison est conséquent. L'IL-1 est également responsable :

- de l'induction d'une production massive de PGE2 et de métalloprotéase.
- De l'inhibition de la synthèse du collagène et des protéoglycanes bloquant ainsi la réparation du cartilage, la stimulation de l'activité des ostéoclastes. Pour les mêmes raisons que celles du TNF α , l'IL-1 est une cible des nouvelles thérapies (Wilfried, 2014).

1.3 IL-6

L'interleukine 6 a la faculté d'être soit pro-inflammatoire, soit anti-inflammatoire, son activité dépend de son environnement. Chez un patient atteint de PR, l'IL-6 est soumise aux stimulations de type Th1 et aura ainsi un rôle induisant l'inflammation. Elle sera à l'origine de la sécrétion de protéine C réactive (CRP) par le foie (Wilfried, 2014).

1.4. IL-15

Sécritée par les macrophages et fibroblastes synoviaux, elle est surtout responsable de l'attraction des LTCD4, de la maturation des LB et d'une diminution des phénomènes d'apoptose (Baclé, 2012).

1.5. IL-18

Cette cytokine est de la superfamille de l'IL-1 produite par les macrophages, les lymphocytes, les chondrocytes et les ostéoblastes, présentent avant tout des propriétés chimiotactiques et antigéniques. De plus, elle est capable d'orienter les LT CD4 vers un profil Th1 et participe à la chronicité des lésions ainsi qu'à la destruction cartilagineuse (Sany, 2003).

b) Cytokines anti-inflammatoires

Un patient atteint de PR connaît un déficit de l'ensemble de ses cytokines. Chacune d'entre elles constitue une hypothèse thérapeutique dans le traitement de la maladie.

- L'IL-1 Ra : cette molécule est le récepteur soluble de l'IL-1 et possède donc une aptitude inhibitrice sur cette cytokine par mécanismes d'antagonismes compétitifs.
- Les IL-4, IL-10 et IL-13 inhibent la sécrétion d'IL-1 et du TNF α .
- D'autres cytokines de cette classe existent mais leurs actions sont encore mal connues. C'est le cas de l'IL-11, IL-19, IL-20 et IL-22 (Wilfried, 2014).

c) Cytokines régulatrices

Le phénomène de régulation de ces cytokines vis-à-vis de l'inflammation s'exerce de différentes façons.

- L'IL-2 permet de maintenir les cellules activées et constitue un facteur de croissance pour les LT.
- L'IL-7 est sécrétée par les fibroblastes et favorise la croissance des LB et LT. Elle joue également un rôle dans la stimulation des LB pour la sécrétion des anticorps.
- L'IFN- γ induit une élévation de l'expression des molécules HLA classe II sur les CPA et contribue à une augmentation de la libération d'IL-1 et de TNF α (Wilfried, 2014).

V.1.3 La phase de prolifération synoviale

Les lésions observées sont dues à une atteinte micro-vasculaire et à un infiltrat de cellules myéloïdes et lymphocytes en péri-vasculaire. L'atteinte vasculaire inclut des microthromboses et une néo-vascularisation. Les cytokines provoquent une synovite,

s'accompagnant d'un épanchement synovial. Les cytokines pro-inflammatoires entraînent une multiplication anormale des cellules de la membrane synoviale et un épaissement de celle-ci, on parle alors de pannus synovial (**Benfreha, 2018**).

- **Prolifération synoviale** : à la phase d'état, cette prolifération ne repose plus que sur les propriétés propres des synoviocytes A et B ; il semblerait qu'elle soit entre autre, le résultat d'une activation de proto-oncogènes et d'une mutation du gène suppresseur de tumeur P53. Parallèlement on note une diminution des phénomènes d'apoptoses venant accentuer la prolifération cellulaires (**Baclé, 2012**).
- **Formation des pannus** : les pannus synoviale correspond à l'attachement des synoviocytes sur le cartilage grâce à diverse molécules d'adhésion. Donc, il est majoritairement constitué de macrophage et de fibroblaste, mais il peut aussi comporter une faible proportion d'ostéoclastes (**Mazières et al., 2002**).

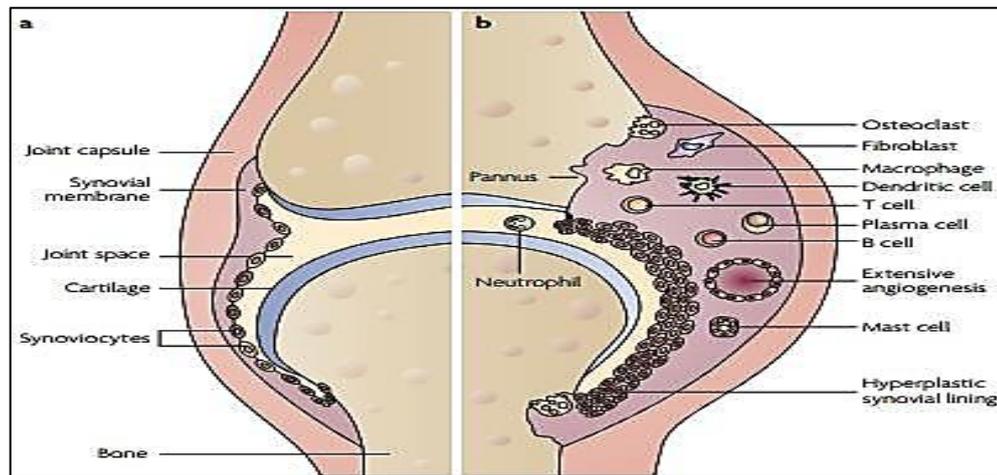


Figure 11 : Formation de pannus synoviale pendant l'inflammation (**Mazières et al., 2002**).

V.1.4 Phase de réparation

Le processus inflammatoire, et ses effets sur la maturation et la fonction des ostéoblastes, a été directement impliqué car la formation osseuse sur les surfaces adjacentes à la moelle osseuse, par opposition à la synoviale enflammée, est relativement bien préservée. La voie de signalisation Wnt est impliquée directement dans la réparation via l'ostéoblastogenèse, et indirectement via l'augmentation de la production d'OPG (ostéoprotégrine), un inhibiteur de RANKL (**Schett et al., 2005**).

V.2 Immunopathologie des lésions extra-articulaires

Les lésions extra-articulaires sont très variables et inconstantes. Elles apparaissent majoritairement chez l'homme atteint d'une polyarthrite rhumatoïde avec de forts taux de facteurs rhumatoïdes (Sany, 2003)

Les mécanismes immunopathologiques incriminés pour ces lésions extra-articulaires sont partiellement connus. Divers phénomènes parfois associés sont avancés pour tenter d'expliquer ces manifestations telles que des dépôts de complexes immuns (contenant des facteurs rhumatoïdes), des taux élevés d'IgA sériques ou encore des infiltrats de polynucléaires neutrophile, d'éosinophiles et de LT CD8 cytotoxiques (Baclé, 2012).

VI. Diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde.

VI.1 Signe clinique générales

La polyarthrite rhumatoïde commençant souvent par des symptômes généraux et articulaires.

Les symptômes généraux comprennent une fatigue, une anorexie, une asthénie généralisée et parfois une fébricule. Les symptômes articulaires comprennent des douleurs, un gonflement et une raideur. Parfois, la maladie commence brusquement, simulant un syndrome viral aigu (Kontzias, 2023).

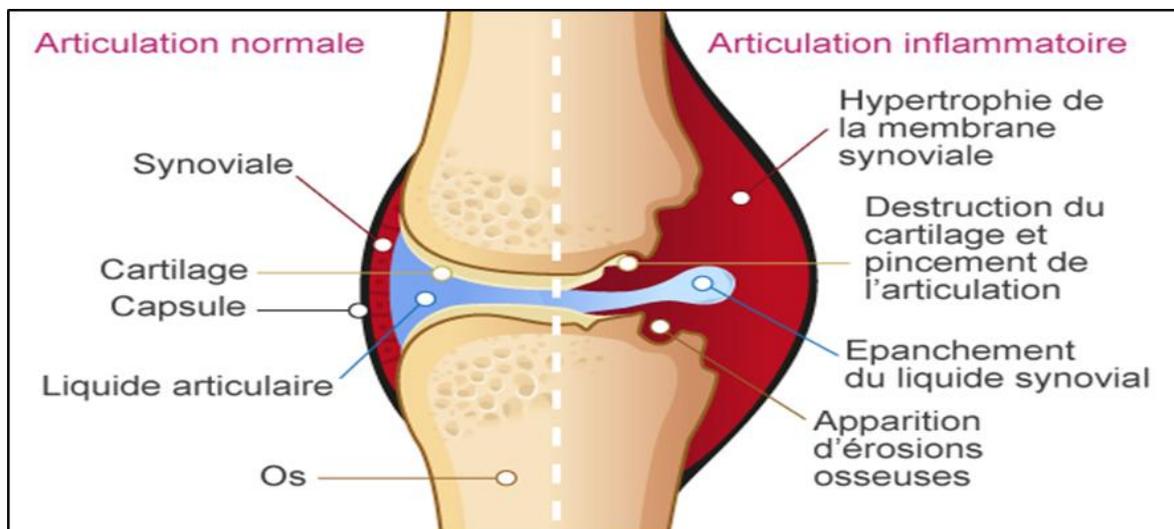


Figure 12 : La différence entre les articulations normale et inflammatoire (Perdriger, 2019).

VI.2 La polyarthrite débutante ou initiale

La clinique de la phase initiale est propre à chaque individu et peut ainsi débuter différemment (Merck *et al.*, 2023).

VI.2.1 Les critères de classification

Un groupes de critères intégrant les anticorps anti-CCP (ou ACPA), qui permettant de définir des populations de traitement standardisées (Merck *et al.*, 2023).

Tableau 2 : Critères ACR / EULAR 2009 pour le diagnostic de PR (.Baclé, 2012).

Type d'atteinte articulaire	
1 articulation moyenne ou grosse	0
2-10 articulations moyennes ou grosses	1
1-3 petites articulations	2
4-10 articulations	3
>10 articulations	3
Sérologie (0-3)	
Ni FR ni ACPA positifs	0
Au moins un test faiblement positif	2
Au moins un test fortement positif	3
Durée de la synovite (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Réaction de phase aigue	
Ni CRP ni ESR élevée	0
CRP ou ESR élevée	1

Score ACR / EULAR ≥ 6.

Il pourrait être atteint avec 10 articulations impliquées et seulement un critère appartenant à un des 3 autres domaines.

- Le score DAS (Disease Activity Score) est un score qui permet de classer la PR en quantifiant le degré d'activité, en prenant en compte :
 - Le nombre d'articulations douloureuses (NAD),
 - Le nombre d'articulations gonflées (NAG),
 - Le syndrome inflammatoire (CRP ou VS),
 - L'appréciation globale par le patient de sa maladie (EVA activité) (Perdriger *et al.*, 2019).

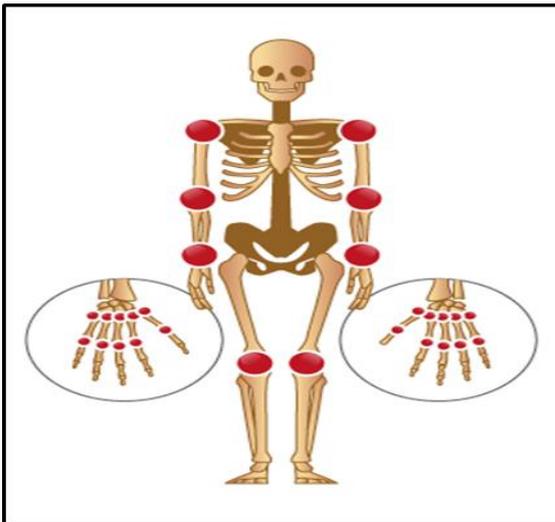


Figure 13: Représentation schématique des 28 articulations évaluées dans le DAS28 (Perdriger *et al.*, 2019).

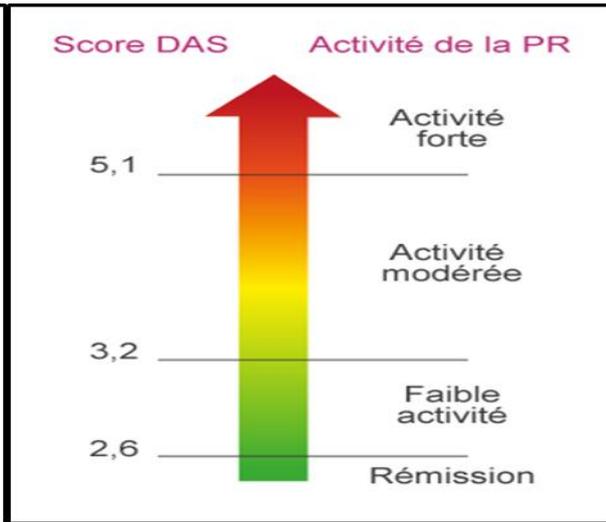


Figure 14 : Echelle du Score DAS (Perdriger *et al.*, 2019).

V.2.2 Oligoarthritis distale

Dans la majorité des cas (70 %), la polyarthrite rhumatoïde débute par une oligoarthritis distale touchant la main et parfois les avant-pieds et les douleurs sont de rythme inflammatoire (Siao-pin, 2023).

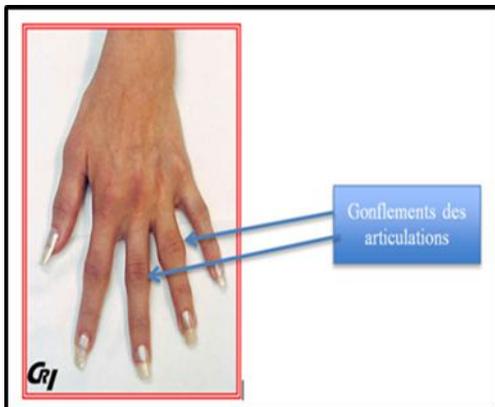


Figure 15 : Gonflement des articulations des doigts (Perdriger *et al.*, 2019).



Figure 16 : Des métatarsalgies bilatérales (Ray, 2014).

VI .2.3 Explorations complémentaires

Les différents bilans cliniques pour le diagnostic du PR (Tableau 3).

4. **Tableau 3** : Le diagnostic du PR [(Toussaint, 2000) , (Kontzias, 2020)].

Bilan	Diagnostic	Résultats
<i>Bilan d'imagerie</i>		
Radiographies	Des mains et poignets de face, des pieds de face et de 3/4 en grandeur normale (1/1) et de toute articulation symptomatique.	Normales ou simple, ostéoporose en bande, métacarpo-phalangienne.
L'IRM	Se développe actuellement dans le but de confirmer ou de montrer précocement	L'existence d'une synovite, l'absence ou présence d'érosions articulaires
<i>Bilan biologique</i>		
Facteur rhumatoïde IgM	Taux élevé	Inflammation
Anti-CCP	Lésions articulaires	Anémie
Syndrome inflammatoire non spécifique (VS, CRP)	Taux élevé des erythrocytes	Polyarthrite rhumatoïde
Liquide synovial	Jaune et stérile,	habituellement la numération des globules est de blancs de 10 000 à 50 000/mcL ($10,0 \times 10^9/L$ à $50,0 \times 10^9/L$).

VI.3 Phase d'états

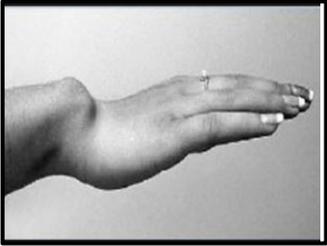
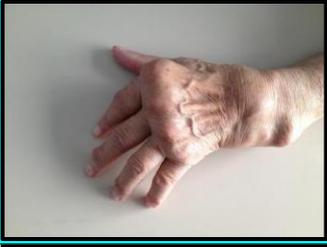
VI .3.1 Manifestations articulaires

La PR peut atteindre toutes les articulations du corps, mais certaines ne sont que très rarement touchées (rachis dorsal, lombaire), contrairement à celle des pieds et des mains .(Wilfried, 2014).

VI.3.1.1 Manifestations au niveau des main,pieds,poignets

les synovites chroniques se caractérisent par des tuméfactions qui induisent la destruction et la déformation de l'articulation (Wilfried, 2014) (tableau 4) .

Tableau 4 : Manifestations articulaires au niveau des main,pieds,poignets [(Wilfried, 2014)(PodiaMed,2014) (Benokba,2016.) (Arnalsteen ,2016.).(Acquacalda , 2017) (Steinberg. 2022)].

Manifestations	Type de déformation	Figures
Les mains	<p>A) <u>Déviat</u>ion cubitale des doigts : Cette déviation est identifiable à sa phase débutante, lors de la flexion des doigts par un enroulement défailant de l'index recouvrant légèrement le majeur</p> <p>B) <u>Déformations des doigts en boutonnière</u> - La plus fréquente - La déformation en boutonnière est due à la destruction du point d'insertion du tendon extenseur à la base de la phalange intermédiaire, permettant à la phalange proximale de fait saillie entre les bandelettes latérales du tendon extenseur</p>	 
Les poignets	<p>A) <u>L'articulation radio-ulnaire (radio-cubitale)</u> Elle est définie par une luxation dorsale de la tête du cubitus, aussi appelée « en touche de piano ». Elle induit également une tuméfaction au niveau du poignet</p> <p>B) <u>L'articulation radio-carpienne</u> Une luxation du carpe produisant une tuméfaction de la synovite et une tuméfaction des MCP. Cette atteinte est aussi appelée atteinte « en dos de chameau » et se révèle très douloureuse dans les mouvements de flexion et d'extension ,</p>	 
Les pieds	<p><u>Les griffes d'orteil</u> Sont des déformations des orteils latéraux, sont à l'origine d'appui anormal au sol ou dans le chaussage créant des zones d'hyper-appui (« durillons » ou « cors ») douloureuses.</p>	 <p>Déformation en griffe des orteils</p> <p>Bosse ou oignon de l'Hallux valgus</p>

VI.3.1.2 Manifestations au niveau des épaules, les coudes, le rachis cervical

Tableau 5 : les différentes manifestations articulaires au niveau des épaules ,les coudes ,le rachis cervical .[(Pauline lena ,2015); (Yaseen,2022)(WorldBrace,2022)(Inmage Lab Pte Ltd,2023)].

<i>Type de déformations</i>	<i>Complication</i>	<i>Figures</i>
L'arthrite d'épaule	Touchées au niveau de l'articulation entre la scapulaire et l'humérus qui peut se transformer en un enraidissement de l'épaule et provoquer des maux de dos chroniques	
L'arthrite des coudes	une perte d'amplitude d'extension du bras, devenant douloureuse dans les cas les plus sévères	
L'arthrite du rachis cervicale	Les complications principales de cette atteinte, sont une luxation de l'articulation pouvant générer une compression médullaire souvent fatale sans intervention neurochirurgicale	

VI.3.2 Atteinte tendineuse

Les ténosynovites sont très caractéristiques de la pathologie. En phase d'état et contrairement à la phase débutante de la PR . Leur apparition et leur répétition résultent de la ressemblance des tissus entre la membrane de la synovie et les gaines des tendons .Cette inflammation des tendons surviennent rapidement au niveau des mains, des pieds et des chevilles. La complication principale des ténosynovites reste la rupture spontanée du tendon qui peut apparaître dans 25% des cas (Wilfried , 2014).

VI.3.3 Manifestation extra-articulaires

- **Manifestations neurologiques** : Névrites d'origine ischémique, névrites sensitives distales, compression tronculaire (nerf cubital au coude ou nerf médian au poignet).

- **Manifestations pleuro-pulmonaires** : Pleurésies ,fibroses interstitielles diffuses, surtout si le syndrome de Gougerot-Sjögren est associé, nodules rhumatoïdes pulmonaires à différencier d'une tumeur.
- **Atteintes cardio-vasculaires** : Péricardite la plus fréquente, exceptionnellement constrictive. Lésions valvulaires, troubles de la conduction, rares (**Combe, 2007**).

VIII. Traitements de la polyarthrite rhumatoïde

Les objectifs du traitement actuel de la PR sont le contrôle de la douleur et de l'inflammation articulaire, mais surtout la prévention ou la limitation des lésions structurales articulaires (**Combe,2007**).

VIII.1. Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques (*les antalgiques , les AINS et les corticoïdes*) sont des traitements d'appoint pour contrôler une activité de la PR .ils visent principalement a limiter l'inflammation et soulager la douleur (**Michiels,2013**).

VIII.2. Traitement de fond

Le traitement de fond de la PR repose sur un médicament ayant un effet symptomatique retardé et un effet sur l'évolution de la maladie

Les plus utilisés sont *le Méthotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), et leflunomide*

- **Methotrexate MTX** agit par inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des purines (dihydrofolate réductase) aboutissant à une inhibition de l'activation de LT
- **Sulfasalazine (SSZ)** est composé d'un agent anti-inflammatoire (acide aminosalicylique) et antibactérien (sulfapyridine) joue le rôle d'inhibiteur des facteurs de transcription
- **Leflunomide** C'est un agent immunomodulateur bloquant la prolifération des LT activés, par inhibition de la synthèse de l'ADN (**Michiels,2013**).

VIII .2.2Les biothérapies

les biothérapies ont comme principal but de cibler très précisément les composantes immunologiques présentes dans la PR, a savoir les cytokines TNF, interleukine (IL)-1, l'IL-6, ainsi que la coopération lymphocytaire B et T (**Michiels,2013**).

➤ **Inhibiteurs de cytokines**

Ces deux cytokines jouent un rôle clé dans la pathogenèse de l'PR aboutissant à la destruction articulaire. . A cet effet, des anticorps monoclonaux anti-TNF α ont été développés et utilisés en clinique (*Infliximab, adalimumab et certolizumab*). Le *tocilizumab*, molécule antagoniste du récepteur à l'IL-6 a été également utilisé.

➤ **Inhibiteurs cellulaires**

Les LB jouent également un rôle important dans la pathogenèse de l'PR, ils sont ciblés grâce aux Acs monoclonaux anti-CD20 (*Rituximab*).

Les inhibiteurs des cellules T font partis d'un groupe de médicaments appelés modulateurs de costimulation sélectifs (immunomodulateurs) *L'abatacept* joue un rôle de modulateur de co-stimulation. Il cible le signal de co-stimulation CD28 nécessaire à une activation complète des cellules T et bloque ainsi leur activation (**Olive et al., 2011; Keating, 2013**)

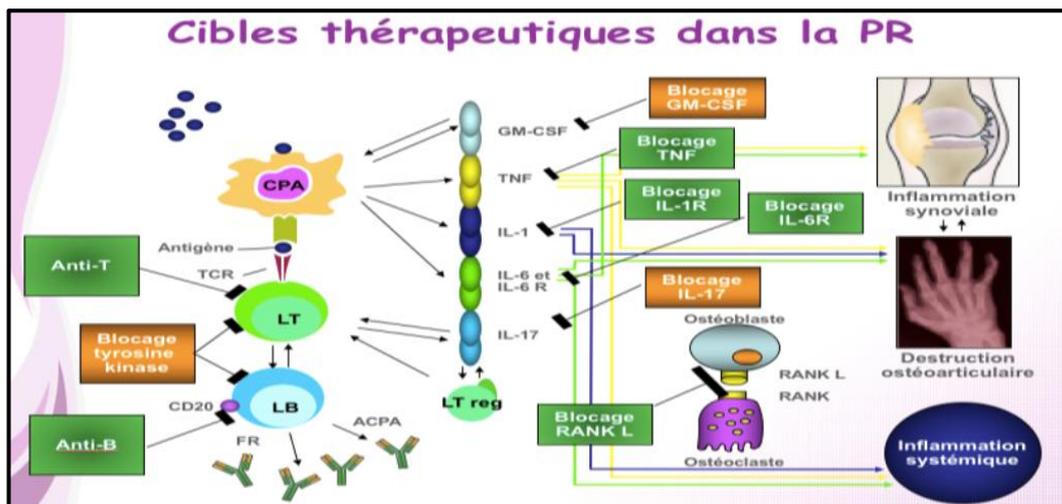


Figure 17 : Stratégies thérapeutiques dans la Polyarthrite Rhumatoïde (Combe, 2011)

CHAPITRE II: CIRE ET POLLEN

I. Le Pollen

I.1 Définition

Le terme « Grain de pollen » est dérivé du mot grec palé qui signifie « farine ou poussière ». Ce dernier constitue chez les végétaux supérieurs l'élément fécondant mâle de la fleur. Les grains de pollen sont des minuscules grains de forme plus ou moins ovoïde. Les Romains qualifiaient le pollen de : « poudre qui donne la vie ». Il est l'unique source de protéines dans la ruche ce qui en fait un aliment indispensable pour la colonie. (Nacara et Fennouche 2021)

I.2 Origine

Fabriqué à partir du pollen de fleurs collecté avec soin par les abeilles butineuses, le pollen d'abeille sert de matière première au pain d'abeille, principale source d'alimentation des ouvrières et des larves d'abeilles. (SESSA, 2022).



Figure 18 : Pollen d'abeille. (SESSA, 2022)

I.3 Composition

La composition diffère selon la plante ou la fleur butinée par les abeilles ouvrières, les conditions climatiques, la saison ou la qualité du sol où poussent les plantes, voici ce dont il renferme de manière générale :

- Eau : 3 à 10 %
- Ph : 4.3 à 5.2
- Glucides : 30 à 55 % (principalement du glucose et du fructose)
- Lipides : 1 à 20 % dont des acides gras (acide α -linoléique, acide palmitique et acide linoléique)
- Protéines : 25 à 30 %

- 8 acides aminés essentiels
- Minéraux et oligoéléments
- Vitamines : A, C, D, E et une grande quantité de vitamine B
- Polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes
- Antioxydants, d'enzymes, de flavonoïdes (Marie-Cécile,2023,La composition du pollen).

I.4 Caractéristique physiochimique

Les caractéristiques physico-chimiques du pollen récolté varient remarquablement entre les échantillons : la teneur en eau (19,4-22,5%), le pH (5,0-6,0), le taux d'acidité titrable (4,5-14,6) ainsi que la teneur en cendres (0,21-0,62%). Cette fluctuation des valeurs entre échantillons et due à la diversité des origines florales du pollen récolté. Cette richesse reflète le pouvoir antioxydant de cet aliment.(Amraniet aliouat ,2017).

- Taille

La taille des pelotes de pollen varie en fonction de la récolte de l'abeille mais on peut estimer sa moyenne à 2,5mm de diamètre.

- Odeur

Odeur de "foin" variant s'il s'agit d'un pollen frais ou congelé.

- Gout

Gout sucré, aigre, amer, épicé et texture farineuse.

- Couleur

La plupart du temps les pelotes de pollen sont jaunes ou jaune-bruns mais D'autres couleurs sont possibles telles que rouge, violet, noir...variant en fonction de l'origine botanique (figure19)(THIBAUT,2017).



Figure 19 : Pelotes de pollen

(THIBAUT,2017)

I.4. Propriétés thérapeutiques du pollen

Présentent dans le tableau suivants:

Tableau 6 : Les propriétés thérapeutiques du pollen (Thibault, 2017)

Les propriétés	Explication
1. Antioxydant	Les antioxydants sont naturellement présents dans le pollen et empêchent les radicaux libres d'oxyder les cellules de notre organisme. Grâce à eux, il est possible de rompre la chaîne de création des radicaux libres et donc de limiter voire stopper la dégradation et le vieillissement prématuré des cellules
2. Anti-angiogénique	Le pollen inhibe significativement la prolifération des tubes endothéliaux induits par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF. Il en est ressorti que le pollen supprime uniquement la prolifération des tubes endothéliaux à la différence de la gelée royale qui est capable d'inhiber l'induction par VEGF
3. Anti-inflammatoire	Les flavonoïdes et les caroténoïdes confèrent au pollen, une activité anti-inflammatoire notable. Il a été démontré que leur activité anti-inflammatoire était due à la modulation de l'expression des gènes pro-inflammatoires comme COX2, i-NOS et les cytokines.
4. Immunomodulateur	L'activité immunostimulatrice du pollen est due à plusieurs facteurs comme les flavonoïdes antioxydants, qui sont connus pour soutenir l'activité normale des cellules immunitaires, ce qui se traduit par un soutien immunitaire sain.

2/ LA CIRE D'ABEILLE :

2.1 Définition :

D'après l'organisation mondiale de la santé animale (OIE), la cire d'abeille est définie comme une substance naturelle secrétée par les glandes cirières des jeunes ouvrières de la colonie. Constitué d'un mélange complexes de lipides et d'hydrocarbures produite lorsque la colonie en a besoin servant dans la fabrication des cellules hexagonales présentes dans leur nid et destinée à stocker le miel , le pollen ou le couvain (**figure 20**) (Ouakif et *al .*, 2022).

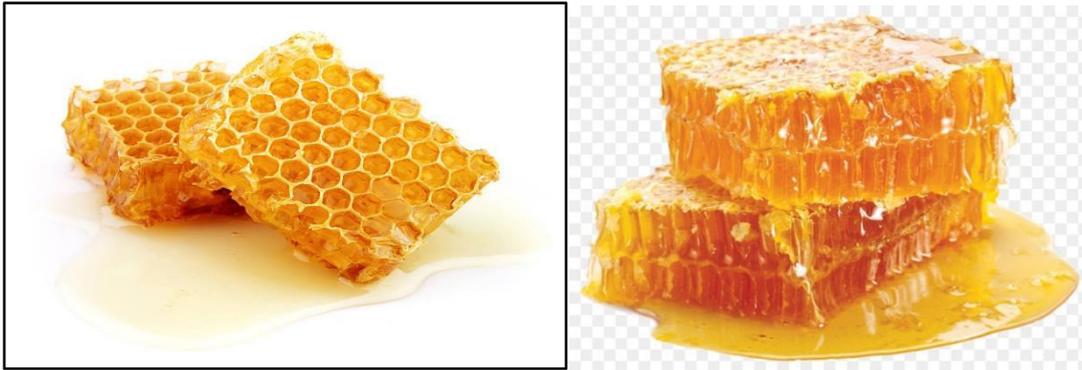


Figure 20 : la cire d'abeille (Ouakif et *al .*, 2022).

2.2 Origine de la cire

La cire d'abeille est un produit issu de la ruche, au même titre que la propolis, le miel ou la gelée royale. C'est une sécrétion naturelle des glandes cirières situées sous l'abdomen de l'abeille, utilisée pour construire les alvéoles de leur ruche. Elle est obtenue par simple fusion à l'eau chaude des alvéoles que les abeilles ont construites.

Il y a 2000 ans, en Chine, l'importance et la puissance de la cire d'abeille ont été découvertes et relatées dans l'un des livres médicaux les plus éminents du pays, connu sous le nom de Shennong Book of Herbs. Le dossier a souligné les effets positifs que la cire d'abeille était réputée avoir sur le système circulatoire, les niveaux d'énergie et la cicatrisation des plaies. Il aurait également un effet anti-âge sur l'apparence du teint.

Il existe 3 principaux types de cire d'abeille: jaune, blanc et absolu . La cire d'abeille jaune est la cire naturelle, non raffinée et brute dérivée directement du nid d'abeille. La cire d'abeille blanche est le résultat de la cire d'abeille jaune subissant un processus de filtrage / purification / blanchiment. C'est le type qui est utilisé dans les formulations cosmétiques, la préparation des aliments et les produits pharmaceutiques, tels que les onguents, les gélules et les enrobages pour comprimés médicaux. La cire d'abeille absolue est le résultat du traitement de la cire d'abeille jaune avec de l'alcool.

2.3 Caractéristiques de la cire d'abeilles

Lors d'une forte miellée : la production de miel augmente et les abeilles ont besoin de rayons de cire pour stocker le miel, la production de cire augmente alors, lors de l'augmentation du nombre d'œufs, si une reine est présente dans la colonie, lorsque la température extérieure est supérieure à 15°C, lorsque les abeilles ont accès à des protéines, notamment du pollen.



Figure 21 : Cire d'abeille sur un cadre de corps de ruche (Ouakif ., et Oulouna , 2022)

2.4 Les différents composants de la cire :

Produits d'origine animale de nature lipidique contenant jusqu'à 300 composants (**tableau x**) : la cire d'abeille pure , comme les produits apicoles , est un mélange complexe (**Jean-Prost , 2005**) , C'est un corps gras supérieurs , D'acides libres (acide cérotique), et des alcools (**Apimondia , 2001**) . On retrouve également de sucres, avec des traces de propolis de l'ordre de 6% , de pigments du pollen et de quelques traces minimales d'abeilles (**Bradbear , 2010**) et d'éléments volatils qui lui donnent son parfum caractéristique .

elle renferme également de la céroléine , de la myrecine , des palmeates et des substances colorantes . La céroléine constitue sa substance molle et la myrecine , sa substance cristalline (**Lambert et al ., 1981**) des lactones , de la chrysine , de l'eau et divers autres composés vitamine A et substances inconnues

Tableau 7 : La composition de cire d'abeille (Bogdanov, 2017).

NOMBRE DE COMPOSANTS DANS FRACTION			
Composants	Qualités	Principal	Mineure
Monoesters	35	10	10
Diesters	14	6	24
Triesters	3	5	20
Monoesters hydroxyles	4	6	20
Polyesters hydroxylés	8	5	20
Esters acides	1	7	20
Polyesters acide	2	5	20
Hydrocarbures	14	10	66
Acides libres	12	8	10
Alcools	1	5	Non identifié
Autre composants	6	7	Non identifié
total	100	74	210

2.5 Caractéristiques physico-chimiques et sensorielles :

La cire d'abeille est une substance très stable, qui peut également être définie par ses Propriétés organoleptiques et physico-chimiques (**tableau 8**). Et ses propriétés se modifient peu dans le temps. Elle résiste à l'hydrolyse et à l'oxydation naturelle et ne se détériore pas avec le temps (**Bradbear , 2010**) .

Tableau 8: Caractéristiques sensorielles et physico-chimiques de la cire d'abeille (Bogdanov 2004 ; JECFA 2005 ; Pharmacopée Européenne 2005).

PARAMETRES	PROPRIETES RETENUES
<u>Caractéristiques sensorielles</u>	
Couleur	Jaune claire à jaune brun
Odeur	Similaire à celle du miel
Consistance	Corps solide a température ambiante, se ramollit à partir de 35° C
<u>Caractéristiques physico-chimiques</u>	
Point de fusion	61-66°C
Densité	0.950-0.965
Solubilité	Insoluble dans l'eau, soluble à chaud dans l'éther, acétone, le chloroforme et benzène.
Indices de réfraction (à 75°)	1.440-1.445
Indice d'acide	18-23
Indice d'ester	70-90
Ratio ester / acide	3,3-4,3 pour la cire européenne 8-9 pour la cire asiatique
Indice de saponification	87-104

2.6 Différents domaines d'utilisation :

Les domaines d'utilisation de la cire d'abeille sont très nombreux avec plus de 300 utilisations industrielles recensées. **(Elhadj Amar, 2022)** En industrie pharmaceutique, elle est utilisée pour la fabrication de médicaments et de capsules. Dans l'industrie alimentaire, elle sert d'agent d'enrobage et c'est un additif alimentaire classé sous le code E901. Elle peut servir également à confectionner des bougies, des sculptures et certains instruments de musique. Elle fait partie de la composition de certains encaustiques, produits destinés à lustrer le bois **(Bogdanov , 2009)**.

Utilisée en médecine, la cire d'abeille aide à apaiser et à faciliter la cicatrisation des abrasions. Il empêche les bactéries nocives de pénétrer dans le corps par la peau gercée et cassée et il fournit à la peau une couche de protection contre les irritants externes. Ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires profitent à ceux qui souffrent d'allergies topiques ou d'affections cutanées, comme l'eczéma et la rosacée **(Domerego et al., 2009 ; Apimondia 2001)**.

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I. MATERIELS ET MÉTHODES

I. Matériel et méthodes

I.1 Matériel

I.1.1 Produits de la ruche

I.1.1.1 Cire

- La cire utilisée dans cette étude provient de l'abeille : *Apis mellifera*. (figure 22)
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



Figure 22 : La cire.

I.1.1.2 Pollen

- L'abeille : *Apis mellifera*.
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik Ibn Ziad Constantine. (Figure 27)

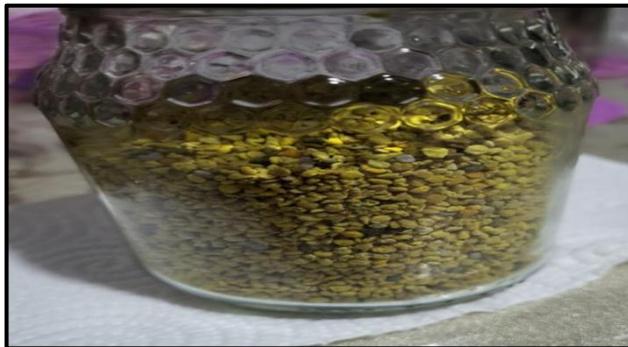


Figure 23: Le Pollen.

I.1.1.3 Matériel utilisé

Tableau 9 : Matériel utilisé.

Matériel	Produit
Formaldéhyde	
Balance électronique	
Pied à coulisse électronique digital (précision 0.03mm)	
Biofinac (poumaded)	
Seringues	

I.1. 2 Choix des animaux

Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire, nous avons utilisé un groupe de **20** souris appartenant à la race Albinos, espèce *Mus musculus* et ayant un poids moyen d'environ **27,5g**.

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

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

Les souris ont été réparties en 5 lots de 4 souris chacun ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans le (**Tableau 8**).

I.2 Méthodes

I.2.1 Pommade de pollen

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

I.2.2 Pommade de cire

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

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

Les produits à évaluer (pollen et cire) et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofénac sodique) ont été administrés selon une application locale (**Figure 24**).

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

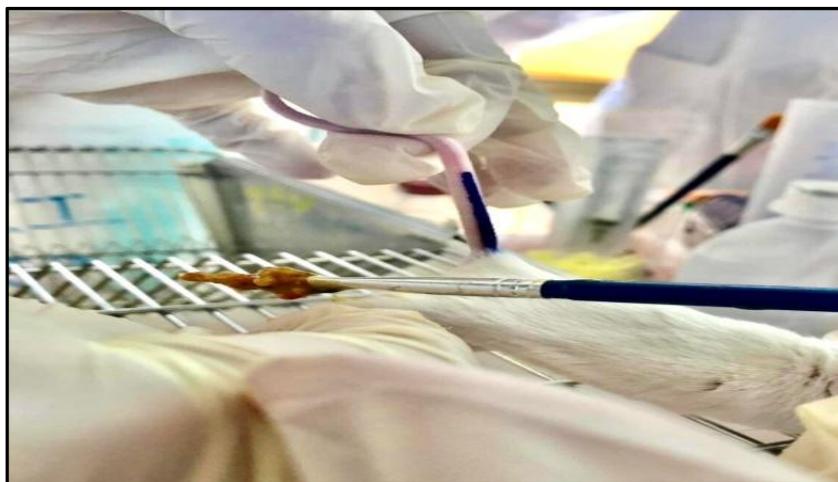


Figure 24 : Application locale du produit sur la patte.

I.2.3 Traitement des souris

Tableau 10: Traitement des souris.

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

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

I.2.4 Induction de l'arthrite par le formaldéhyde

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

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

L'injection de formaldéhyde (0.04 ml/souris ; 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte droite de la souris a été réalisée avant une heure de l'administration du traitement et elle a été effectuée une seule fois dans le premier jour **(Figure 25)**.



Figure 25 : Injection de formaldéhyde au niveau de la patte droite de la souris

I.3 Les paramètres suivis au cours du traitement

I.3.1 le poids

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

I.3.2 Aliment

Durant la période d'expérimentation, les souris sont alimentées avec l'aliment ONAB sous forme de granulés (**Annexe 1**) et de l'eau de robinet ad libitum.

- Ils sont pesés tous les jours à la même heure (9h 30) pendant les 8 jours de traitement.
- La quantité de l'ingesta a été enregistrée quotidiennement.
- Nous mettons 100 g d'aliment à chaque jour d'accès libre

I.3.3 Evolution de l'œdème

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

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

Les prises de vue ont été effectuées à J1, J4 et J8 de l'expérience, l'instrument utilisé est un appareil photographique numérique Nikon Coolpix P530 (16 millions de pixels), équipé d'un super zoom 42x. (**Figure 26**).



Figure 26: pieds inflammés.

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

$$\Delta E = E_j - E_0$$

Avec,

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

E_0 : l'épaisseur initiale (mm) de la patte gauche (avant l'injection de formaldéhyde) ;

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

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

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

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

Avec, ΔEt : représente la différence de l'œdème entre $j0$ et jx de la patte gauche de la souris traitée. ΔEc : représente la différence de l'œdème entre $j0$ et jx de la patte gauche de la souris témoin.



Figure 27 : la différences entres un pied inflammé et pied normale.

I.4 Analyses statistiques

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

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

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

CHAPITRE .2 RÉSULTATS ET DISCUSSION

I. RESULTAT

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

I.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure 28**) indique que dans le groupe **normale**, le poids des animaux durant les 8 jours (g normale) est de 25g, 25,75g, 27g, 27,25g, 28g, 28,25g et 28.5g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris, $p < 0,01$.

Dans le groupe (**Contrôle**) le poids des animaux est de 24.25g, 23.75g, 23,50g, 24,50g, 25,50g, 25,75g et 26g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p = 0.002$.

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

Aussi, dans le groupe (**Expérimental pollen**) le poids durant les 8 jours est de 29,25g, 29g, 28g, 27,75g, 26g, 25g et 24g respectivement. Donc, il y'a une diminution significative du poids des souris, $p < 0,05$.

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

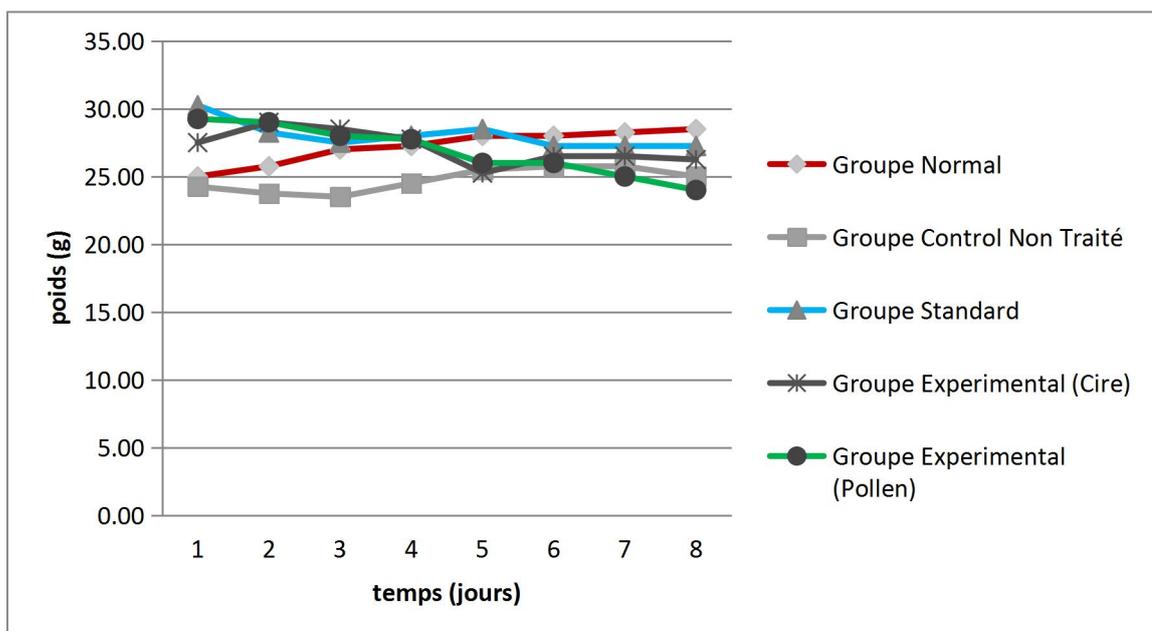


Figure 28 : Effet de la cire et du pollen sur le poids des souris

I. 2 Consommation de l'aliment

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

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

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

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

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

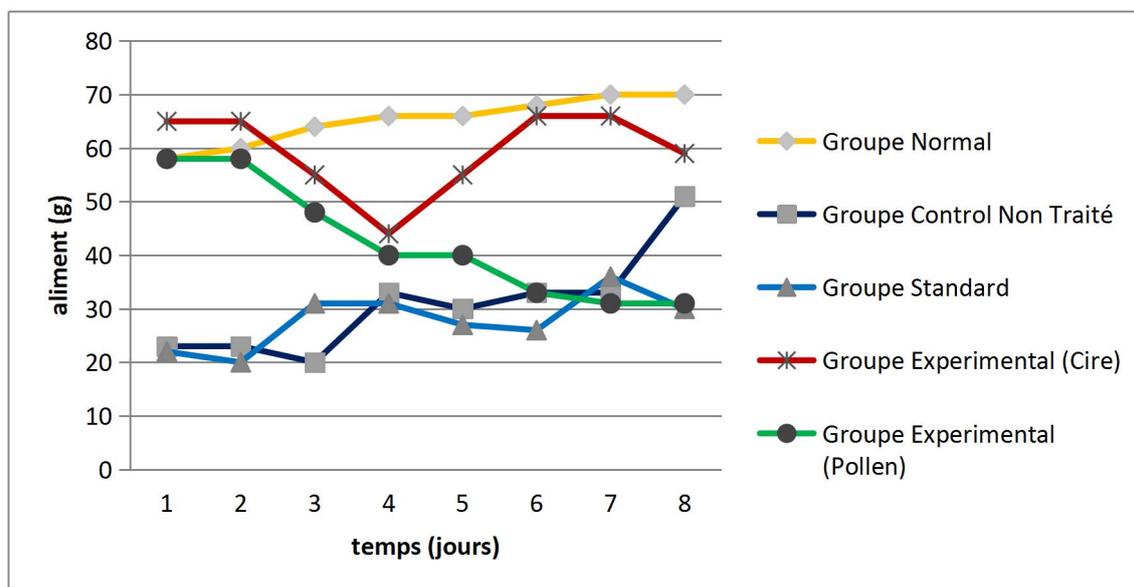


Figure 29: Effet de la cire et du pollen sur la consommation d'aliment

Dans notre expérimentation, le poids vif des souris des groupes Expérimentaux est significativement élevé par rapport aux groupes (Normal). 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 le traitement par la cire et le pollen induit chez les souris normale une meilleure capacité de rétention des protéines et des lipides, favorisant une croissance pondérale importante (**Bouanane et al., 2009**).

Dans notre expérimentation, le traitement par la cire et le 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 traités pendant 18 jours. Vu les résultats obtenus, on peut conclure une véritable relation entre le traitement et le poids des souris.

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

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

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

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

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

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

Nos résultats ont montré qu'il y a une augmentation du poids des souris dans tous les groupes, mais pas de manière significative. L'étude de (**Zerizer, 2006**) a rapporté une

augmentation du poids des souris traités pendant 18 jours. Nous pouvons conclure qu'il existe une relation entre le traitement par 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 ; Puig *et al.*, 2016)** concernant l'action de la cire sur la consommation d'aliment chez les souris.

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

II.3.L'évolution pondérale

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

Au début de l'expérience les souris pesaient entre 24 et 30 grammes. Le poids moyen des différents groupes est 27 grammes.

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

Une diminution a été notée chez le groupe contrôle négatif à partir du 2^{ème} jour, ainsi, le poids vif des animaux des autres groupes a continué de baisser (GS, GEC, GEP) pendant les derniers jours de l'expérience.

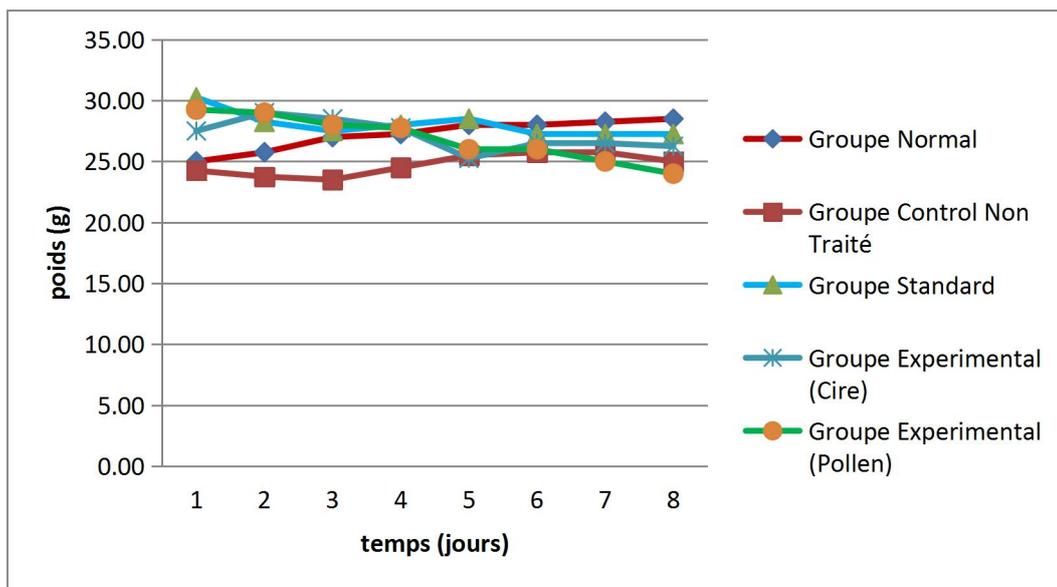


Figure 30 : L'effet de l'administration locale de la cire et du pollen sur le poids des souris pendant 8 jours.

Le poids des animaux a été considéré dans notre expérience pour apprécier l'état physiologique des animaux, notamment l'effet des différents traitements sur le poids des souris, la diminution du poids vif, est probablement liée à l'effet direct du processus inflammatoire. Plusieurs facteurs pourraient être impliqués dans cette altération de la croissance pondérale des animaux traités. Etant donné que le processus inflammatoire nécessite l'intervention de plusieurs systèmes est médiateurs biologiques.

La diminution de la consommation des nourritures peut être aussi indirectement impliquée dans le ralentissement de la croissance pondérale chez les animaux traités.

Les valeurs obtenues chez le groupe traité par la cire ou le pollen montrent clairement que cette préparation ne possède pas une action directe sur la variation du poids vif des animaux, cela pourrait être expliqué par le fait que la période du traitement était courte.

II.4. Photographie de la patte droite (œdémateuse) des souris

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

Les symptômes comportent une rougeur, un gonflement et une déformation de la patte et ces signes étaient plus importants chez le groupe contrôle non traité comme le montre la figure 30. Cependant, aucun signe de ce type n'est observé chez le groupe normal (physiologique) qui n'a pas subi une injection de formol au niveau de la patte.

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

La prise de vue (figure 31) et (figure 32) montre clairement que les souris traités par les produits de la ruche par application locale (GE1 et GE2) ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au groupe contrôle. L'observation visuelle a montré qu'à J8, une réduction importante du volume de la patte s'amorce chez le groupe standard (GS) et les groupes expérimentaux.



Figure 31 : Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde.

Les souris traitées localement par la cire ou le pollen ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au groupe contrôle.

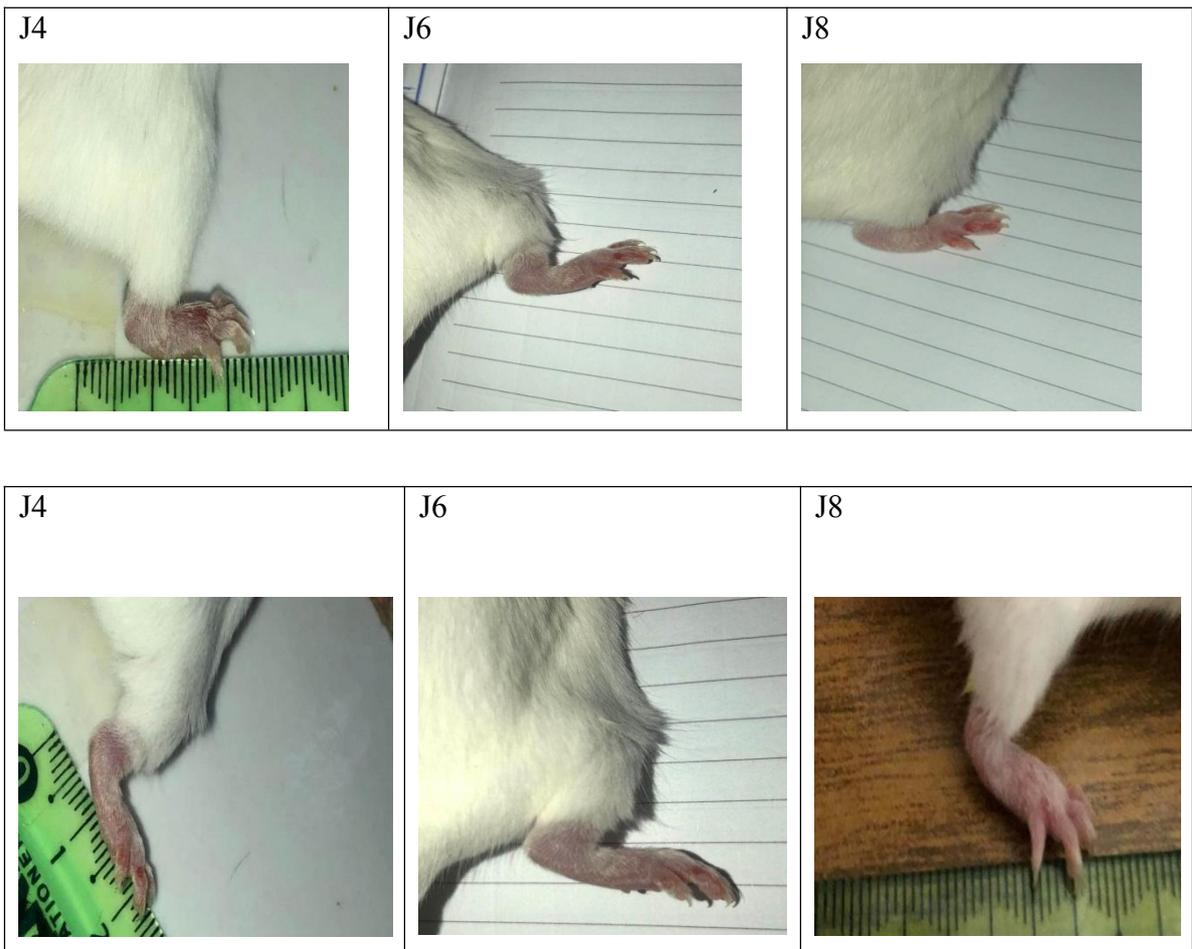


Figure 32 : Observation visuelle du groupe expérimental traité par une préparation du pollen (GEP)

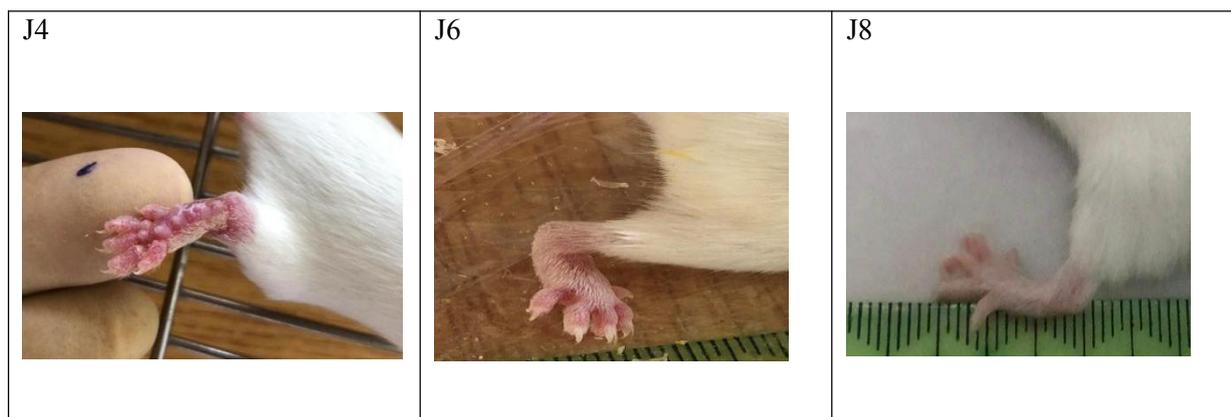


Figure 33 : Observation visuelle du groupe Standard traité par Diclofenac (GES)

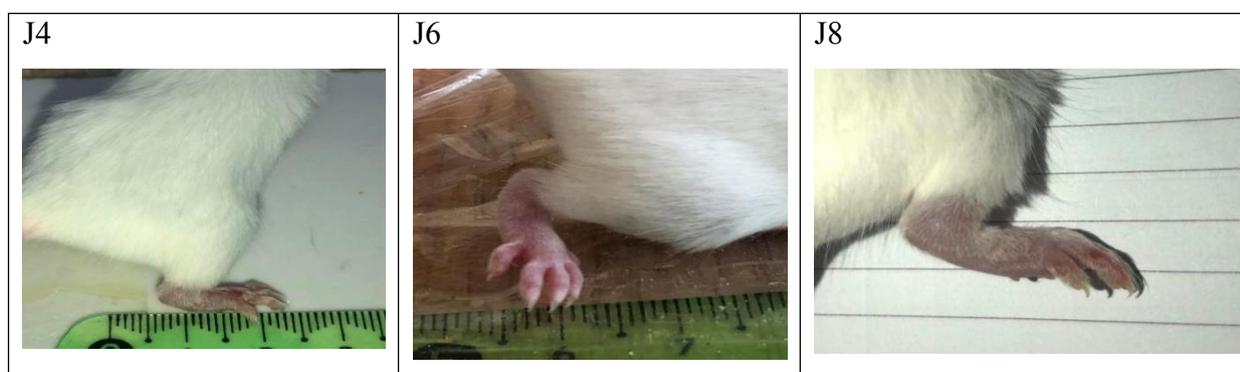


Figure 34: Observation visuelle du groupe contrôle (non traité)

L'observation visuelle a montré qu'à J8, une réduction importante du volume de la patte s'amorce chez le groupe traité par le pollen.

II.2 Evolution de l'œdème de la patte œdémateuse

La figure (35) répertorie l'évolution des mensurations de l'œdème (ΔE) de la patte inflammée durant la période d'expérimentation à J2, J4, J6 et J8.

On constate une réduction de l'œdème des pattes représenté par la différence entre les diamètres des pattes -inflammée et non inflammée- (ΔE) dans les 3 lots traités localement par les produits de la ruche et le standard mais de façon inégale.

Les données de la figure .. montrent qu'aux premiers jours de l'expérience (J2 et J4) la taille de l'œdème a présenté peu de variations entre les différents lots. Par ailleurs les résultats appartenant à J8 montrent qu'il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le

traitement par voie cutané -à base de la cire et du pollen et elle est comparable avec celle exercée par le Diclofénac administré localement.

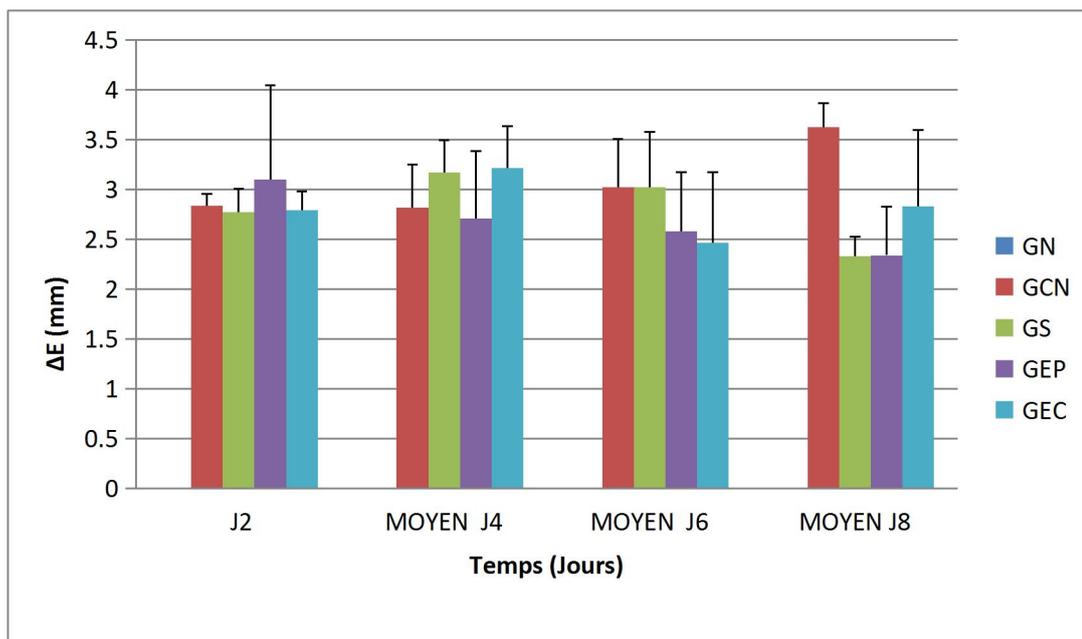


Figure 35 : L'effet de l'administration locale de la cire et du pollen sur l'évolution de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8.

ΔE : la différence de l'œdème entre j_0 et j_x ; **GN** : groupe normal ; **GCN** : groupe contrôle non traité ; **GS** : groupe de référence traité par Diclofénac sodique (1dose/souris/traitement local) ; **GEP** : groupe expérimental traité par le pollen **GEC** : groupe expérimental traité par la cire.

Pourcentages d'inhibition de l'œdème

Pour le groupe standard, l'administration du Diclofénac par application locale présente une inhibition non significative de l'œdème de la patte de souris à J6 et une inhibition significative à J8. En effet, cette activité atteint 0% au 6^{ème} jour de l'expérimentation et 35.72% au 8^{ème} jour (tableau....).

Par contre, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que le pollen appliqué par voie locale exerce une inhibition de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 14,48% et 35,44% à J6 et J8 respectivement.

Aussi, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que la cire appliquée localement exerce une inhibition de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 18,46% et 21,93% à J6 et J8 respectivement.

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

Groupe	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentages d'inhibition (%inh) de l'œdème (%)	
			J6	J8
GN (Normal)	/	/	--	--
GCN (Contrôle non traité)	/	/	00	00
GS (Standard)	Diclofénac sodique	2.5 g/souris Locale	00	35,72
GEP (Expérimental)	Préparation à base du Pollen	2.5 g/souris locale	14,48	35,44
GEC (Expérimental)	Préparation à base de la Cire	2.5 g/souris locale	18,46	21,93

Poids des pattes

Les changements du poids des pattes à la fin de l'expérience (figure 36) ont également été utilisés comme paramètre pour évaluer l'évolution de l'inflammation et l'activité anti-inflammatoire des traitements utilisés.

En effet, les groupes traités par la préparation à base du pollen ou par le traitement de référence en application cutanée ont révélé une diminution du poids des pattes par rapport au groupe contrôle, cette diminution est nettement meilleure pour le groupe expérimental qui a reçu le pollen.

Le groupe traité par la préparation à base de la cire n'a révélé aucune diminution du poids des pattes par rapport aux autres groupes expérimentaux.

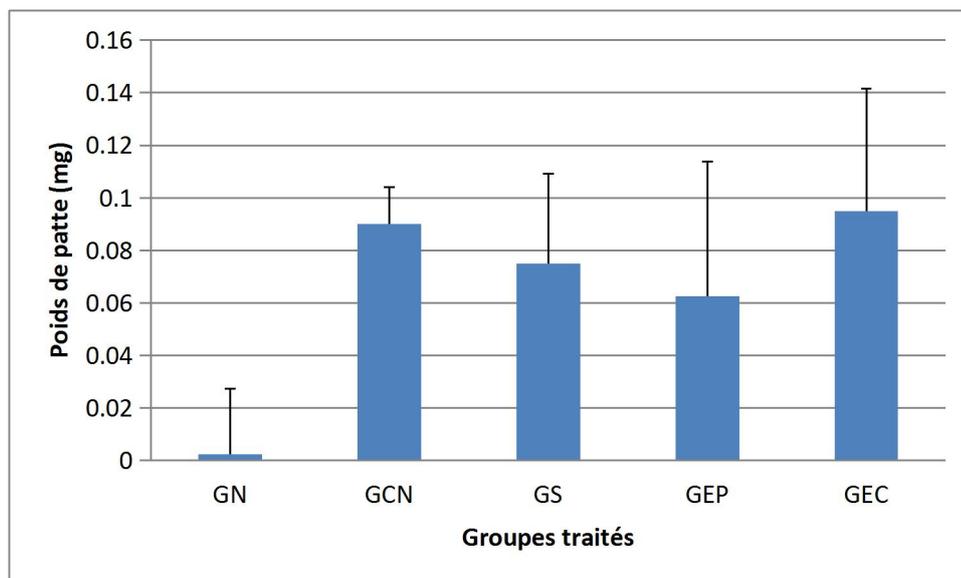


Figure 36 : L'effet de la cire et du pollen sur le poids des pattes inflammées à la fin de l'expérience (J8).

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de quatre (4) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

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

II. 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 thérapeutique 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

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

L'inflammation de la patte induite par le formol chez la souris qui est le modèle expérimental utilisé dans notre étude, pour évaluer l'effet anti-œdémateux et anti-inflammatoire de deux préparations à base de la cire et du pollen.

Le Diclofenac, anti-inflammatoire non stéroïdien, a été aussi testé dans l'étude et a démontré son potentiel anti-inflammatoire par voie cutanée. Ce médicament possède des propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Cette dernière est liée à sa capacité d'inhibition de la synthèse de prostaglandines et de thromboxane, en inhibant l'action des deux isoformes de l'enzyme membranaire cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), provoquant ainsi l'altération de la fonction des plaquettes, en inhibant leur agrégation (Ahmad et al., 2013).

Les deux produits de la ruche (Cire et Pollen) ont montré une activité anti-inflammatoire comparable avec celle des anti-inflammatoires de référence comme le Diclofénac sodique. Ces résultats concordent avec plusieurs recherches qui montrent que l'activité anti-inflammatoire de ces extraits peut s'expliquer en partie par la présence de molécules bioactives responsables de cet effet.

Pour illustrer ceci, des études récentes ont démontré que l'administration du pollen chez des rats dans un modèle d'inflammation à la carragénine à des doses de 30 et 300 mg/kg diminuent l'œdème de 30.5% et de 59% respectivement, ce qui démontre un effet dose dépendant de ce produit de la ruche. Cette diminution de l'inflammation est due à l'inhibition des COX1 et 2 impliquées dans l'inflammation avec un effet concentration-dépendant. Or la production de PGE2 et PGI2, médiateurs de l'inflammation, est facilité par COX2. Le pollen a

été retrouvé également comme inhibiteur de manière concentration dépendante de la production de NO médiateur de l'inflammation (Maruyama et al., 2010 ; Bee-hexagon, 2011).

Une autre étude effectuée sur des souris a montré que les animaux dont la nourriture était additionnée de pollen, consommaient plus d'eau et d'aliments pour une prise de poids supérieure à celle des témoins. Ceci serait dû à des substances hormonales non identifiées ayant une action sur le métabolisme hépatique du glucose et sur l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale.

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Conclusion et Perspective

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie auto-immune chronique des articulations caractérisée par la douleur, une raideur musculaire, et à terme une déformation et une perte de la fonction articulaire. Le développement de cette pathologie est lié à un ensemble d'interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux via une réponse auto-immune chronique contribuant à l'exacerbation de l'inflammation, cette pathologie nécessite un traitement à long terme conduisant à un nombre important effets secondaires.

Dans ce travail, tout l'intérêt a été axé sur les produits de la ruche (cire pollen) et leurs activités anti-inflammatoires anti œdémateuse. Cette évaluation a démontré que le pollen et la cire expriment une activité anti-inflammatoire anti œdémateuse significative. L'application locale du pollen au niveau de la patte œdémateuse a révélé une activité anti – inflammatoire nettement meilleure.

Nos résultats expliquent et confirment l'utilisation de ces produits de la ruche en médecine traditionnelle. Cependant, cette recherche est encore au stade préliminaire et nécessite des recherches plus approfondies dont on peut citer :

- 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,..

REFERENCES

Liste des références

- **Aho K., Koskenvuo M., Tuominen J., et Kaprio J. (1986).** Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J rheumatol* : 899-902.
- **Alvaro-Gracia JM., Zvaifler NJ., Brown CB., Kaushansky K., Firestein GS. (1991).** Cytokines in chronic inflammatory arthritis. VI. Analysis of the synovial cells involved in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and gene expression in rheumatoid arthritis and its regulation by IL-1 and tumor necrosis factor- α . *J Immunol* ; 146 : 3365-3371.
- Apimondia., (2001). Apimondia standing commission of apitherapy, Traité d'apitherapie. La médecine par les abeilles (cederom) ISBN : 2-9600270-0-0 .
- **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.
- **Baclé M., (2012).** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte, place et rôle du pharmacien d'officine dans sa prise en charge et la délivrance des biothérapies à l'officine. *Thèse de doctorat en pharmacie , France* : 107.
- **Balestrieri G., Tincani A., Migliorini P., Ferri C., Cattaneo R., et Bombardieri S. (1984).** Inhibitory effect of igm rheumatoid factor on immune complex solubilization capacity and inhibition of immune precipitation ». *Arthritis Rheum* ; 27(10) :1130-1136.
- **Benfreha A. (2018).** Polyarthrite rhumatoïde : de la physiopathologie à la thérapie. thèse de doctorat en pharmacie, *Université de limoges ,France* :p :28
- **Bogdanov S., (2009).** << beeswax : uses and trade >> beeswak book (en ligne) , disponible sur <http://www.bee-hexagon.net/wax//> .
- **Bogdanov S., Ruoff K., Oddo LP. (2004).** Contaminants of bee products apidologie. *Apidologie* ; 37(1) : 1-18

- **Bogdanov, S. (2017).** « The honeybags steal from the humble-bees ». Beeswax Book, Chapter 1, disponible En ligne sur [http:// www.bee-hexagon.net](http://www.bee-hexagon.net).
- **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.
- **Bussièrès J., Leone M. (2017).** Anesthésie-réanimation en chirurgie thoracique. *John Libbey Eurotext* . 464
- **Carbone F., Bonaventura A., Liberale L. (2020).** Athérosclérose dans la polyarthrite rhumatoïde : promoteurs et opposants. *Clin Rev Allergy Immunol* ; 58 (1): 1-14.
- **Clavel D., Feintrenie L., Jamin, JY., Torquebiau E., Bazile D. (2014).** Défis de gestion et d'usage des ressources naturelles. *Agricultures familiales* ; 219-234.
- **Combe B. (2007).** Progrès dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* ; 74(3) :18-25.
- **Combe B., Landewe R., Lukas C. et al, (2007).** EULAR evidence recommendations for the management of early arthritis. Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* ; 66:34.
- **Coulie PG., et Van Snick J. (1985).** « Rheumatoid factor (RF) production during anamnestic immune responses in the mouse. III. Activation of RF precursor cells is induced by their interaction with immune complexes and carrier-specific helper T cells ». *J. Exp. Med* ; 161(1) : 88-97.
- **David R., Steinberg MD., (2020).** Perelman School of Medicine at the University of Défis de gestion et d'usage des ressources naturelles. *Agricultures familiales et mondes à venir* : 219.
- **Domerego R., Imbert G., Blanchard C. (2009).** Les remèdes de la ruche. *Editions Alpens, Monaco* : 95.

- **Elhadj A. (2022).** Conception Et Réalisation D'un Chaudière à Cire *thèse de master , université Mohamed Boudiaf , Algérie* p 3-4
- **Ferron N. (2018).** Symptômes extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde, *Revue du Rhumatisme* ; 84(1) : 17-22
- **Firestein GS., (2003).** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. VOL 423: 356-361
- **Firestein GS., Alvaro-Gracia JM. et al. (1990).** "Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* ; 144(9): 3347-3353.
- **Hill JA, Southwood S., Sette A., Jevnikar AM., Bell DA. et al. (2003).** Cairns, «Cutting edge : the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule ». *J. Immunol. Baltim. Md* ; 171(2) : 538-541.
- **Husso M., Dardelle D., Darque A., Jolivet I., Lecante V., Limat S., Sarrut B. (2003).** Polyarthrite rhumatoïde: *stratégie thérapeutique*. P 37
- **Jean-Prost P. (2005).** Apiculture : connaitre l'abeille. *Conduire le rucher*. 7 : 382.
- **Kopelman PG. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature* ; 404 (6778) : 635-643.
- **Kusunoki K., Kitahara F., Kojima N., Tanaka K., Kaneko H., Endo T. et al. (2010)** Adiponectin stimulates prostaglandin E(2) production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum. Lettre Rhumatologie*; (253):18-21.
- **Li Q., Sun M., Wan Z., Liang J., Betti M. (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.
- **Martens PB., Goronzy JJ., Schaid D., et Weyand CM. (1997).** « Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis ». *Arthritis Rheum* ; 40(6) : 1106 1114.
- **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.

- **Mathsson L., Lampa J., Mullazehi M., et Rönnelid J., (2006)** . « Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce fcgammariia dependent and rheumatoid factor correlated production of tumour necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells ». *Arthritis Res. Ther* ; 8(3): 64.
- **Mazières B., Contagrel A., Constantin A. (1999)**. La polyarthrite rhumatoïde. *Guide pratique de rhumatologue* : 307-327.
- **Mendoza S., Noa M., Valle M., Mendoza N., Mas R. (2013)**. Ameliorating effects of D-002, a mixture of beeswax alcohols, on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* ; 19(1) : 10-15.
- **Molina V., Ledon T., Ravelo Y. (2016)**. Effects of D-002 (Beeswax Alcohols) on Concentrations of Prostaglandin E2 in Rat Gastric Mucosa. *Insight Journal of Research in Pharmacy* ; 1:1.
- **Morel J. (2014)**. Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *EMC Appareil locomoteur*. 9(3) : 1-10
- **Omowumi OA., God'swill NA., et Odutola O. (2017)**. Aqueous fraction of *Alstonia boonei* de Wild leaves suppressed inflammatory responses in carrageenan and formaldehyde induced arthritic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* ; 86 : 95- 101.
- **Ouakif K., et Oulouna S. (2022)**. Cire d'abeille : Composition, propriétés, qualité et utilisation. Mémoire de Master en Sciences Alimentaire : *Agro-alimentaire et contrôle de qualité, Algérie* ; 25 .
- **Padyukov L., et al. (2004)**. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLADR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* ; 50(10): 3085-3092.
- **Perdriger A., foltz V., Guis S., Sordet C. (2019)**. Revue de rhumatisme, Société Française de Rhumatologie. *la rhumatologie pour tous* : 1-23 .
- **Puig MN., Castaño SM., Ferreira 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.

- **Rachid A. (2014).** Rupture sous-cutanée du tendon long extenseur du pouce : à propos de 5 cas. *Pan African Medical Journal* ; 17: 285.
- **Merdjana F Z. , Boubekour C., (2020).** Le rituximab dans le traitement de Polyarthrite rhumatoïde au niveau de l'hôpital Chu-ibn badis-constantine *thèse de master , Algérie* ; p 21-22
- **Rahmani S., Belboukhari N., Sekkoum K., Cheriti A., (2016).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits Aqueux de feuilles limoniastrum feei (plumbaginacea). *Algerian Journal of arid environment "ajae"* ; 6(1) : 80-86.
- **Ravelo -Calzado Y., Molina V., Carbajal D., Arruzazabala MDL., Más R. (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.
- **Ruysen A., Witrand A, Constantin A., Cambon-Thomsen A., Thomsen M. (2012).** New Insights into the Genetics of Immune responses in Rheumatoid Arthritis. *Tissue Antigens* ; 80 : 105-118.
- **Sany J. (2003).** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte: conception actuelle. *Paris: John Libbey Eurotext* : 24 : 298.
- **Saraux A., Guedes C., Allain J., Devauchelle V., Le Goff P. (2000).** Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. *La Lettre du Rhumatologue* ; 253 : 18-21.
- **Silman AJ. (1997).** «Problems complicating the genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. ». *J Rheumatol* ; 24(1): 194-196.
- **Stastny P., (1976).** Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *The Journal of Clinical Investigation* ; 57(5):1148-1157.
- **Stolt P., Bengtsson C., Nordmark B., Lindblad S., Lundberg I., et Klareskog L. (2003).** «Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based casecontrol study, using incident cases. ». *Ann Rheum Dis* ; 62(9):835-841.
- **Sugiyama D., Nishimura K., Tamaki K., Tsuji G., Nakazawa T., et Morinobu A. (2010).** «Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. ». *Ann Rheum Dis* ; 69(1) : 70-81.

- **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.
- **Toussirot E, Roudier J. (2007).** Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: *an update. Jt Bone Spine Rev Rhum* ; 74(5): 418-426.
- **Varpe S et al. (2012).** Evaluation of anti-inflammatory activity of *Typha angustifolia* pollen grains extracts in experimental animals. *Indian journal of pharmacology*; 44(6): 788.
- **Wilfried G. (2014).** La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : stratégies thérapeutiques et concept du patient-expert . *Thèse de doctorat en pharmacie* ; 30-43.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. *Thèse de doctorat en Physiologie animale, Algérie* : 33-34.
- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., Hamdi R. Heikal O. (2008).** Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in Algeria people. *Bulletin of the National Research Centre, Egypte* ; 33(5):481-493.

ANNEXE

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

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

Résumés

Résumé

L'inflammation est la réaction du système immunitaire stéréotypée du corps à une agression externe (infection, trauma, brûlure, etc) ou interne (maladies auto-immune, etc).

Elle fait intervenir l'immunité innée ainsi que l'immunité adaptative, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires.

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

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

Nos résultats montrent que la cire et le pollen qui sont appliqués localement inhibent l'œdème de la patte induite par formaldéhyde, donc il existe une activité antioédémateuse

Bien que nos conclusions soulignent un rôle important de la cire et le 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 le pollen sur l'inflammation chronique en comparaison avec le témoin et la référence.

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

Abstract

Inflammation is the stereotypical reaction of the body's immune system to an external aggression (infection, trauma, burn, etc.) or internal (autoimmune diseases, etc.).

It involves innate immunity as well as adaptive immunity, its purpose is to eliminate the pathogen and repair tissue damage.

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

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

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

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

Keywords: Inflammation, anti-inflammatory, edema, wax and pollen.

المخلص

الالتهاب هو رد الفعل النمطي لجهاز المناعة في الجسم تجاه عدوان خارجي (عدوى ، صدمة ، حرق ، إلخ.) أو داخلي (أمراض المناعة الذاتية ، إلخ.).

ينطوي الالتهاب على مناعة فطرية وكذلك مناعة تكيفية ، والغرض منه هو القضاء على العامل الممرض وإصلاح تلف الأنسجة.

تمت دراسة النشاط المضاد للالتهابات لمرهم محضر على أساس الشمع وحبوب اللقاح على نموذج فئران للالتهاب في الجسم الحي للالتهاب المفاصل التجريبي لمدة 8 أيام حيث يكون بإعطاء المستخلص الخام من الشمع وحبوب اللقاح والعلاج المرجعي المضاد للالتهابات (ديكلوفيناك) عن طريق التطبيق المحلي بعد حقن محلول الفورمالديهايد على الساق الخلفية اليمنى للفأر.

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

تظهر نتائجنا أن الشمع وحبوب اللقاح التي يتم تطبيقها موضعياً تمنع إنتفاخ الأقدام الناجم عن الفورمالديهايد ، لذلك هناك نشاط مضاد للإنتفاخ.

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

كلمات البحث: التهاب، مضادة للالتهاب، إنتفاخ ، الشمع وحبوب اللقاح.

Année universitaire : 2022-2023	Présenté par : HAFI Youstra GOUAREF Khouloud BENAMARA Ines
Titre :Polyarthrite rhumatoïde : étude comparative de effet du pollen et de la cire sur l'œdème aigu de la patte de souris	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire	
Résumé : <p>L'inflammation est la réaction du système immunitaire stéréotypée du corps à une agression externe (infection, trauma, brûlure, etc) ou interne (maladies auto-immune, etc).</p> <p>Elle fait intervenir l'immunité innée ainsi que l'immunité adaptative, son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires.</p> <p>L'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base la cire et le pollen a été étudié sur un modèle murin de l'inflammation in vivo d'arthrite expérimentale pendant 8jours en consistant à administrer l'extrait brut de la cire et le pollen et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofenac) par application locale après l'injection d'une solution de formaldéhyde sur la patte postérieure droite de la souris.</p> <p>L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par la taille de l'œdème en mesurant le diamètre de la patte droite de chaque groupe, le poids de l'animal, le pourcentage d'inhibition de l'œdème.</p> <p>Nos résultats montrent que la cire et le pollen qui sont appliqués localement inhibent l'œdème de la patte induite par formaldéhyde, donc il existe une activité antioœdémateuse</p> <p>Bien que nos conclusions soulignent un rôle important de la cire et le 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 le pollen sur l'inflammation chronique en comparaison avec le témoin et la référence.</p>	
Mots clé : Inflammation, Anti-inflammatoire , Œdème .La Cire , Le Pollen	
Laboratoires de recherche : Animalerie de l'université Des Frères Mentouri -Constantine 1	
Présidente du jury : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1). Reportrice : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1). Examinatrice : ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).	