

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 :

Ulcère gastrique : Etude comparative de l'effet anti-inflammatoire du miel et du pollen sur deux modèles d'inflammations induites chez des souris *Mus musculus*

Présenté par : SEMMADI Sourar

Le 17 /06/2023

GUEDDA Sirina Nourhane

Jury d'évaluation :

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

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

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

Année universitaire 2022 – 2023

لَئِنْ أَتَيْتَ الَّذِينَ أُوتُوا الْكِتَابَ بِكُلِّ آيَةٍ مَا تَبِعُوا قِبْلَتَكَ وَمَا أَنْتَ بِتَابِعٍ
قِبْلَتَهُمْ وَمَا بَعْضُهُمْ بِتَابِعٍ قِبْلَةَ بَعْضٍ وَلَئِنِ اتَّبَعْتَ أَهْوَاءَهُمْ مِّنْ بَعْدِ مَا
جَاءَكَ مِنَ الْعِلْمِ إِنَّكَ إِذًا لَمِنَ الظَّالِمِينَ (البقرة ١٤٥)

قَالَ إِنَّ اللَّهَ اصْطَفَاهُ عَلَيْكُمْ وَزَادَهُ بَسْطَةً فِي الْعِلْمِ وَالْجِسْمِ وَاللَّهُ يُؤْتِي
مُلْكَهُ مَن يَشَاءُ وَاللَّهُ وَاسِعٌ عَلِيمٌ (البقرة ٢٤٧)

وَلَقَدْ آتَيْنَا دَاوُودَ وَسُلَيْمَانَ عِلْمًا وَقَالَا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي فَضَّلَنَا عَلَى كَثِيرٍ
مِّنْ عِبَادِهِ الْمُؤْمِنِينَ (النمل ١٥)

صدق الله العظيم

Remerciements

La réalisation de ce travail a bénéficié du soutien combien inestimable de plusieurs personnes. Que ces personnes trouvent ici l'expression de ma plus grande reconnaissance

Nous tenons tout d'abord à témoigner de nos profondes reconnaissances à l'ensemble des enseignants du département de Biologie Animale

Nous adressons nos vifs remerciements à Mme. **Mechati.C**, notre encadrante pour sa rigueur et ses orientations très bénéfique pour la réalisation de ce modeste travail, ses directives, sa compétence, et ses précieux conseils ont été pour nous un solide appui et un réconfort dans les moments difficiles, nous ne saurais oublier également sa patience pour le traitement de texte de ce mémoire

Merci également à Mr **Messaoudi.S** pour sa patience et son ouverture d'esprit et sa bonne humeur sur tout.

Nous me devons de remercier plus Mme **Aribi.B**, pour sa gentillesse ainsi à sa disposition pour nous permettrons de travailler dans des meilleures conditions

Dédicace

Mes grands remerciements sont pour notre *Dieu* qui m'a aidé et m'a donné le pouvoir, la patience et la volonté d'avoir réalisé ce modeste travail
toute ma gratitude, mon amour et ma reconnaissance à mes parents, le rayon de soleil auquel je m'accroche tous les jours que dieu les protèges et leur accorde une longue vie .
a la lumière de mes jours , la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie te mon bonheur, a la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, **à toi maman**
que j'adore **ma mère ce travail** est le fruit de tes nombreux sacrifices, de tes multiples souffrances pour mon éducation mais aussi un fruit de tes bénédictions . Maman je te dois tout dans cette vie, trouve ici tout l'amour et l'admiration que j'ai pour toi. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, tes préférences et ton perfectionnisme. J'espère réaliser en ce jour un de vos rêve et être digne toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et votre confiance puisse dieu te donner
bonne santé et longue vie

Je dédie ce mémoire à **mon beau père**, qui a été une source constante d'inspiration et de soutien tout au long de mon parcours académique. Sa patience et son encouragement ont été précieux pour la réalisation de ce travail merci pour tous les sacrifices que vous avez faits, pour tout ce que vous nous avez donné. Pour tout votre amour et préoccupation je
t'aime

Et aussi C'est avec un grand plaisir d'amour et de respect que je dédie ce fameux travail a
mes frères : **Dida ,Djawed,Saber, Iyed**

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

SIRINA

Dédicace

A l'aide de dieu tout puissant, qui ma trace le chemin de ma vie j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie pour :

Ma mère mon amour :

Si *Dieu* a mis le paradis sous les pieds des **mères**, ce n'est pas pour rien.

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse *Dieu*, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

Mon **père** qui m'a aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui, que *Dieu* le garde et le protège

A mes sœurs **Lina** et **Meriem** Merci pour m'avoir toujours supporté dans mes décisions. Merci pour tout votre amour et votre confiance, pour m'avoir aidé à ranger mon éternel désordre et pour votre énorme support pendant la rédaction de mon projet!

Je vous aime beaucoup

A ma copine **Aya** que je considère comme sœur qui ma grave aider et encourager durant toutes ces années et surtout pendant cette période de travail je te souhaite tout le bonheur et la réussite

A mon grand frère **Taki** pour tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus, et mon petit frère **Nazim** tes petites mains, ton envie de parcourir le monde, ton enthousiasme, tes sourires, tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je vous aime

A **Nawal** et **Soraya** Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que *Dieu* le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A ma copine Meriem pour m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie

A **Manel** et son marie **Isaad** je vous souhaite une longue vie.

SOURAR

Sommaire

Liste des abréviations	
Tableaux de figures	
Liste des tableaux	
Introduction	01

PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : ulcère gastrique

1. Rappel sur le système digestif

1.1 Le système digestif.....	02
1.2 L'estomac.....	02
1.3 L'histologie de l'estomac.....	03
1.3.1 Le revêtement épithélial.....	03
1.3.2 Chorion.....	03
1.3.3 La musculaire muqueuse	04
1.3.4 La sous muqueuse.....	04
1.3.5 La musculeuse.....	04
1.3.6 La séreuse ou membrane péritonéale.....	04
1.4 Neuro –anatomie	05
1.4.1 Dans le fundus.....	06
1.4.2 Dans l'antre.....	06
1.5 Mécanisme de la sécrétion gastrique.....	06
1.6 Régulation de la sécrétion acide.....	07
2. L'ulcère gastrique	10
2.1 Facteur d'agression	11
2.2 Les complications de l'ulcère gastrique.....	15
2.3 Le traitement la maladie ulcéreuse	17

Chapitre 2 : Miel et Pollen

I. Le miel	20
I.1 Composition chimique.....	20
I.2 propriétés du miel.....	21

I.2.1 propriétés physico-chimiques.....	21
I.2.2 propriétés Thérapeutique.....	23
II. Pollen.....	24
II.1 Composition chimique	24
II.2 Activités biologique du pollen.....	26
II.2.1 Activités anti-oxydantes.....	26
II.2.2 Activités antibactérienne	26
II.2.3 activités antiinflammatoire.....	26

Partie II : PARTIE PRATIQUE

I. Matériels et méthodes.....	27
I.1 matériel	27
I.1.1 produit de la ruche.....	27
I.1.1.1 Miel.....	27
I.1.1.2 pollen	27

Chapitre 3 : Résultats et Discussion

1. Résultats	38
2. Discussion	54
3. Conclusion et perspectives.....	59
Références bibliographiques	
Annexes	
Résumés	

Liste des abréviations

ACH : acétylcholine

AINS : les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ca²⁺ : Le calcium

Cellules EC : Cellule entérochromaffine

Cellules ECL : Cellule Entérochromaffine like

Cellules G : cellules à gastrine

CGRP : les peptides liés au gène de la calcitonine

Cl : Le chlore

COX 1 : Cyclo-oxygénase-1

COX 2 : Cyclo-oxygénase-2

DAG : Diacylglycérols

EGUS : Equine Gastric Ulcer Syndrome

GRP : le peptide libérant la gastrine

H. PYLORI ou HP : Helicobacter Pylori

HCL : Acide chlorhydrique

IP3 : les phospholipides en inositol triphosphates

IPP : les inhibiteurs de la pompe à protons

K⁺ : Ions potassium

M1 : récepteurs muscariniques

PACAP : le polypeptide activant l'adénylate cyclas hypophysaire

SNE : système nerveux entérique

SST : la sécrétion de somatostatine

TOGD : transit Esogastroduodéal

UGD : ulcère gastrique duodéal

VIP : le polypeptide intestinal vasoactif

Liste des figures

Figure01 : systèmes digestif	02
Figure02 : structures de l'estomac	03
Figure03 : Histologie de l'estomac	04
Figure04 : Anatomie de la muqueuse	05
Figure05 : régulation de la s sécrétion acide	07
Figure06 : la régulation neurale	09
Figure07 : localisation d'ulcère gastrique et d'ulcère duodénaux	10
Figure08 : les différents stades du syndrome des ulcères gastriques équins	11
Figure09 : helicobacter pylori	13
Figure10 : ulcère gastrique lie aux stresse	15
Figure 11 : perforation des ulcère gastrique	16
Figure 12 : sténose du pylore	17
Figure 13 : cancer de l'estomac	17
Figure 14 : mécanisme d'action des médicaments antiulcéreux	19
Figure15 : structure du miel	20
Figure16 : structures du grain de pollen	24
Figure17 : miel de montagne	27
Figure18 : pollen	27
Figure19 : applications du traitement (miel et pollen) sur les oreilles des souris	30
Figure20 : applications déclofénac sodique sur les oreilles des souris	30
Figure21 : injection du xylène sous l'oreille droite des souris	31
Figure22 : injection de formaldéhyde au niveau de la patte droite de la souris	33
Figure23 : mensuration du diamètre de l'oreille droite	34
Figure24 : séparation des oreilles des souris	35
Figure25 : mensuration du poids des oreilles avec une balance de précision	35
Figure26 : mensuration l'empeseur des pattes des souris	36
Figure 27 : Effet du miel et du pollen sur les poids des souris	38
Figure 28 : Effet du miel et du pollen sur la consommation d'aliment	39
Figure 29 : Effet du miel et du pollen sur le poids des souris	40

Figure 30 : Effet du miel et du pollen sur la consommation d'aliment	41
Figure 31 : L'effet de l'administration locale du (miel pollen) sur le poids des souris	44
Figure32 : Effet du miel et du pollen sur le poids des souris.	46
Figure 33 :Effet de du miel et du pollen sur la consommation d'aliment.	47
Figure 34 : L'effet de l'administration locale du (miel pollen) sur le poids des souris pendant 8 jours	48
Figure 35 :Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde au 1 ^{er} , 4 ^{ème} et 7 ^{ème} jour.	50
Figure 36 : L'effet de l'administration locale de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8.	51
Figure 37 : L'effet de (Miel-Pollen) sur le poids des pattes droites inflammées à la fin de l'expérience (J8).	52

Liste des tableaux

Tableau 01 : les compositions moyennes du miel	21
Tableau02 : traitements des souris oreilles	29
Tableau 03 : traitement des souris	32
Tableau 04 : l'effet du (miel-pollen) sur pourcentage de l'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J4 et J8	48

Introduction

Introduction

L'ulcère digestif est précis, Il définit, en effet, l'existence d'une destruction localisée de la muqueuse qui recouvre l'intérieur du tube digestif. Les organes les plus fréquemment touchés sont l'estomac et la première partie de l'intestin grêle, le duodénum, et c'est pour ce motif que l'on parle d'ulcère gastroduodéal. Dans la majorité des cas l'ulcère a pour siège la partie basse de l'estomac ou la portion initiale du duodénum, le bulbe. On considère aujourd'hui que le principal facteur qui contribue à sa survenue est la présence à l'intérieur de la muqueuse gastrique ou duodénale d'une petite bactérie dite : *Helicobacter pylori* (**Benzid et Belghrib, 2020**).

La maladie ulcéreuse gastrique est une affection universelle, sa prévalence est estimée à 10 % de la population adulte dans le monde (**Makhlouf, 2014**).

Pendant près de 100 ans, les médecins pensaient que le stress, les aliments épicés et l'alcool étaient à l'origine de la plupart des ulcères. Nous savons maintenant que la plupart des ulcères gastroduodénaux sont causés par une infection bactérienne particulière de l'estomac et de l'intestin supérieur, par certains médicaments ou par le tabagisme.

En 1982, deux médecins - Barry Marshall et Robin Warren - ont découvert un certain type de bactérie qui peut vivre et se développer dans l'estomac. Les deux médecins ont remporté le prix Nobel pour leur découverte. Le nom médical de ces bactéries est *Helicobacter pylori* (ou *H. pylori*, en abrégé). Aujourd'hui, les médecins savent que la plupart des ulcères gastroduodénaux sont causés par une infection à *H. pylori*.

Les experts estiment que 90% de toutes les personnes atteintes d'ulcères sont infectées par *H.pylori*. Mais curieusement, la plupart des personnes infectées par *H.pylori* ne développent pas d'ulcère. Les médecins ne savent pas vraiment pourquoi, mais pensent que cela peut dépendre en partie de l'individu - par exemple, ceux qui développent des ulcères peuvent déjà avoir un problème avec la muqueuse de l'estomac.

On pense également que certaines personnes peuvent naturellement sécréter plus d'acide gastrique que d'autres - et peu importe le stress auquel elles sont exposées ou les aliments qu'elles consomment. Les ulcères peptiques peuvent avoir quelque chose à voir avec la combinaison de l'infection à *H. pylori* et le niveau d'acide dans l'estomac (**Del Rosario, 2015**).

Partie I :Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Ulcère gastrique

1. Rappel sur le système digestif

1.1 Le système digestif

Le système gastro-intestinal, est l'ensemble des organes impliqués dans la digestion, conversion des aliments en nutriments et en énergie. Les aliments qui sont d'abord mâchés dans la bouche traversent divers organes du tube digestif. A chaque étape, ils sont réduits en molécules de plus en plus petites et envoyés dans la circulation sanguine. Les organes du système digestif humain sont la cavité buccale, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin et l'anus. Le foie et le pancréas ne font pas partie du système digestif, mais ils jouent un rôle important dans la délivrance des sucs digestifs (**figure 1**) (Sadoudi *et al.*, 2022).

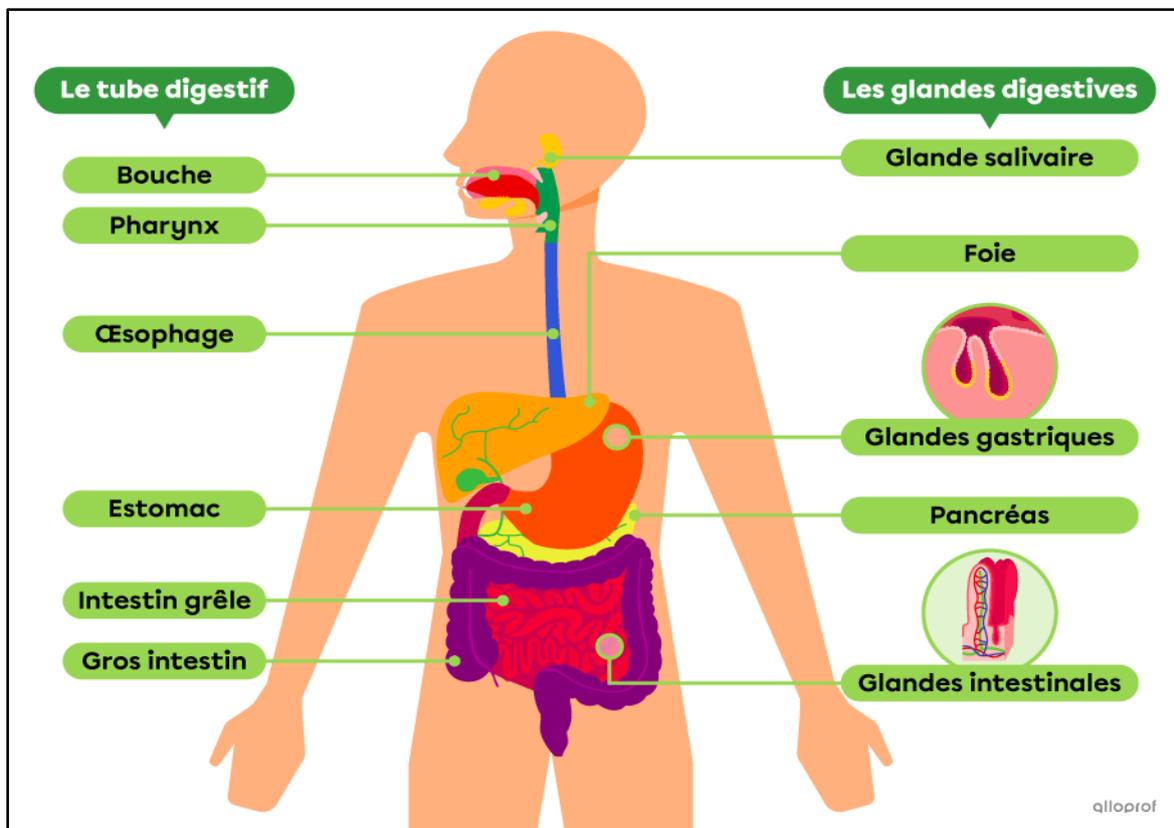


Figure 1 : système digestif (Sadoudi *et al.*, 2022)

1.2 L'estomac

L'estomac est une extension du tractus gastro-intestinal traverse la jonction œsophage-gastrique et se situe dans la partie supérieure de la cavité abdominale derrière l'œsophage et adjacente à la gauche de la ligne médiane (Sadoudi *et al.*, 2022)

L'estomac est également entouré par de nombreux ganglions lymphatiques et il est très extensible, car sa taille dépend de sa saturation. À la naissance, il mesure 8 cm de long et possède un volume de 30 ml ; alors que chez l'adulte, il mesure en moyenne 25 cm de long et le volume est de 1,5 l à 2 l (**Figure 2**).

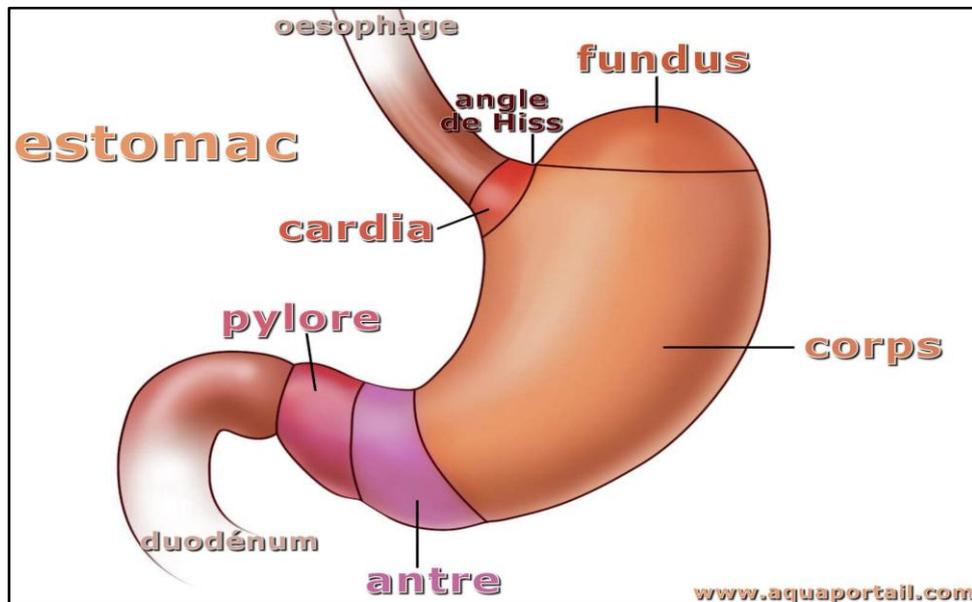


Figure 2 : structure de l'estomac (Sadoudi *et al.*, 2022)

1.3 Histologie de l'estomac

L'estomac se divise en quatre régions : le cardia, le fundus, le corps et le pylore. La paroi de cet organe présente quatre couches fonctionnelles distinctes : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (**Benia et Amroune, 2006**).

La muqueuse, responsable de la sécrétion gastrique, se divise histologiquement en trois couches : un revêtement épithélial, un chorion et une musculaire muqueuse.

1.3.1 Le revêtement épithélial

Est principalement chargé de la sécrétion et de l'absorption. Il renferme des glandes de fundus qui présentent quatre types cellulaires : les cellules principales, les cellules pariétales, les cellules à mucus et les cellules à gastrine (cellules G) (**Benia et Amroune, 2006**).

1.3.2 Le chorion

Est le tissu conjonctif de soutien innervé et vascularisé contenant des glandes exocrines, des cellules lymphocytaires et des mastocytes.

1.3.3 La musculaire muqueuse

Est une couche musculaire lisse qui produit des mouvements locaux responsables des replis de la muqueuse (Marc, 2004).

1.3.4 La sous muqueuse

Est un tissu de soutien, il contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs ainsi que des ganglions du plexus de Meissner (George *et al.*, 2004).

1.3.5 La musculuse

Comporte trois couches de fibres musculaires lisses, l'une externe à fibres longitudinales et l'autre interne à fibres circulaires. La troisième couche moyenne de fibres obliques limite la distension de l'estomac dans le plan vertical.

1.3.6 La séreuse ou membrane péritonéale

Est formée d'une mince couche de tissu conjonctif attachée à la couche musculaire externe. Ce tissu conjonctif constitue un tissu de soutien des vaisseaux sanguin et des nerfs (George *et al.*, 2004)(Figure 3) .

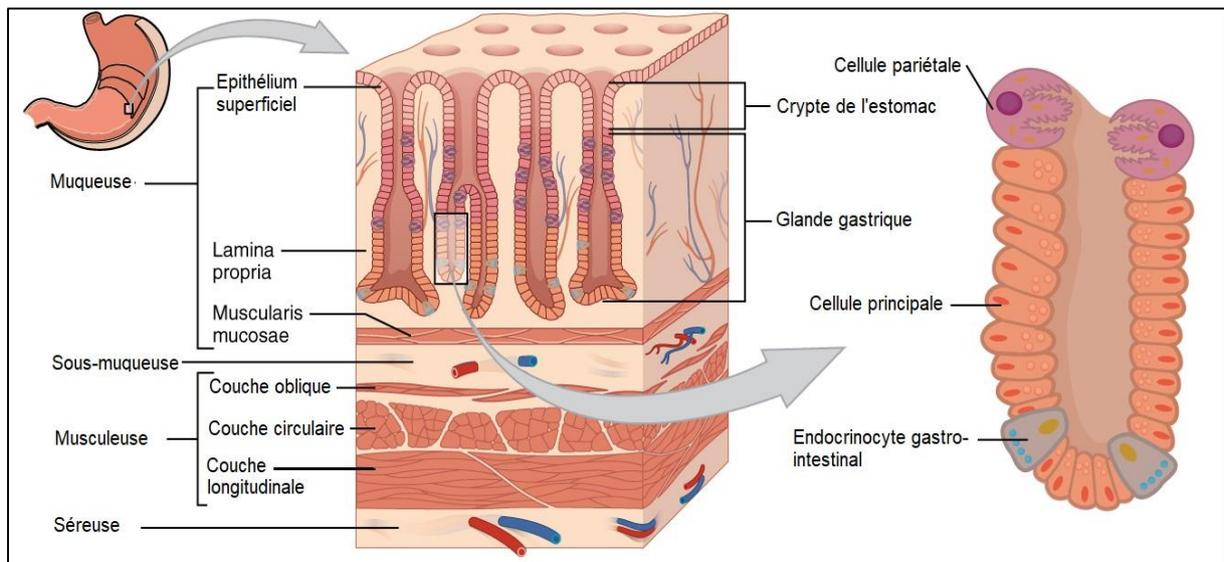


Figure 3 : Histologie de l'estomac (Matallah et Dalil , 2020).

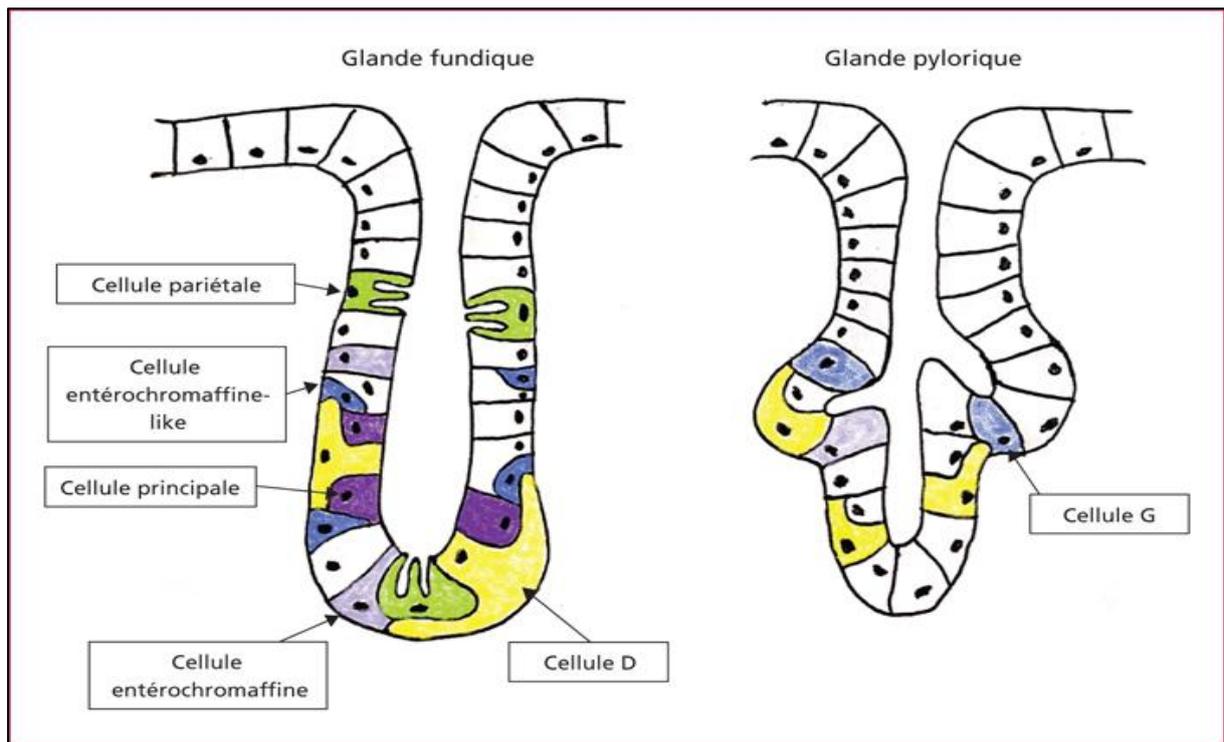


Figure 4 : Anatomie de la muqueuse (Schubert, 2008).

1.4 Neuro-anatomie

Le système nerveux entérique (SNE) innerve l'estomac, et comporte des neurones intrinsèques ainsi que des afférences et des efférences extrinsèques. Chez l'humain, la plupart des neurones intrinsèques proviennent du plexus sous-muqueux.

Le nerf vague comporte environ 80 % de fibres afférentes et 20 % de fibres efférentes (**Bonaz *et al.*, 2018**). Les fibres efférentes sont pré-ganglionnaires et n'innervent pas directement les cellules pariétales ou les cellules neuroendocrines mais sont connectées aux neurones post-ganglionnaires du SNE.

Les neurones post-ganglionnaires intraduraux produisent plusieurs neurotransmetteurs dont l'acétylcholine (ACh), le peptide libérant la gastrine (GRP), le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), le polypeptide activant l'adénylate cyclase hypophysaire (PACAP), l'oxyde nitrique et la substance P. Ces neurones régulent la sécrétion acide directement, par exemple pour l'ACh, et/ou indirectement en modulant la sécrétion de gastrine par les cellules G, de somatostatine par les cellules D, d'histamine par les cellules ECL et d'ANP par les cellules EC (**Smith, 2001**).

1.4.1 Dans le fundus

Les neurones à ACh stimulent la sécrétion d'acide directement via les récepteurs M3 sur la cellule pariétale et indirectement en inhibant la sécrétion de somatostatine (SST), cette dernière inhibition emprunte une voie paracrine au travers de la libération d'histamine par les cellules ECL qui en se fixant sur les récepteurs H3 des cellules D inhibe la sécrétion de SST, ce mécanisme amplifie la diminution de la sécrétion de SST induite par les stimuli cholinergiques et accroît ainsi la sécrétion d'acide (Smith, 2001).

1.4.2 Dans l'antre

Les neurones à ACh stimulent la sécrétion de gastrine directement et indirectement en inhibant la sécrétion de SST.

Les neurones GRP, activés par le contenu protéique intraluminal, stimulent également la sécrétion de gastrine.

Les neurones VIP, activés par la distension gastrique, stimulent la sécrétion de SST.

Les neurones PACAP stimulent indirectement la sécrétion de SST.

La présence d'acide dans la lumière gastrique s'accompagne d'une rétrodiffusion des ions H^+ dans la muqueuse qui stimule les neurones sensoriels extrinsèques. Ces neurones libèrent le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) qui restaure par voie paracrine la sécrétion de SST par les cellules D à la fois dans le fundus et dans l'antre. L'infection aiguë à *H. pylori* active également les neurones CGRP pour stimuler la sécrétion de SST. En revanche, chez les patients atteints d'ulcère duodéal avec infection chronique à *H. pylori*, la bactérie ou les cytokines inflammatoires inhibent la sécrétion de SST (Smith, 2001).

1.5 Mécanisme de la sécrétion gastrique

La sécrétion gastrique se fait par le biais de la pompe à protons ATPase H^+/K^+ . Tout d'abord, l'ouverture d'un canal chlore et d'un canal potassium permet le passage des ions Cl^- et K^+ dans la lumière de l'estomac. On parle de co-transport. Dans un second temps, la pompe H^+/K^+ ATPase (qui nécessite de l'énergie pour fonctionner) capte les ions K^+ à l'intérieur de la cellule et les échangent contre des ions H^+ , sécrétés dans la lumière gastrique.

Puisqu'au final ce sont les ions H^+ et Cl^- qui sont sécrétés dans la lumière, on obtient un produit de sécrétion qui est l'acide chlorhydrique HCl. Cet exemple vaut pour les cellules pariétales car ce sont elles qui produisent l'HCl. Dans l'estomac, on retrouve des récepteurs à

la gastrine, à l'acétylcholine et à l'histamine. Ces récepteurs sont des RCPG couplés à la phospholipase C qui transforme les phospholipides en inositol triphosphates (IP3) et en diacylglycérols (DAG), entraînant ainsi une augmentation du Ca^{2+} (Bonaz *et al.*, 2018).

1.6 Régulation de la sécrétion acide

L'acidité gastrique joue plusieurs rôles physiologiques. Cependant, une sécrétion acide trop importante par rapport aux capacités de protection de la muqueuse digestive peut induire des manifestations ulcéreuses. Un mécanisme de régulation fine est donc nécessaire. Une action coordonnée de réseaux neuronaux, hormonaux et paracrines permet cette régulation (Hunt *et al.*, 2015). Ces réseaux peuvent être activés directement par des stimuli provenant du système nerveux central ou par réflexe via des stimuli provenant de l'estomac lui-même comme la distension, le contenu protéique et l'acidité (Figure 5).

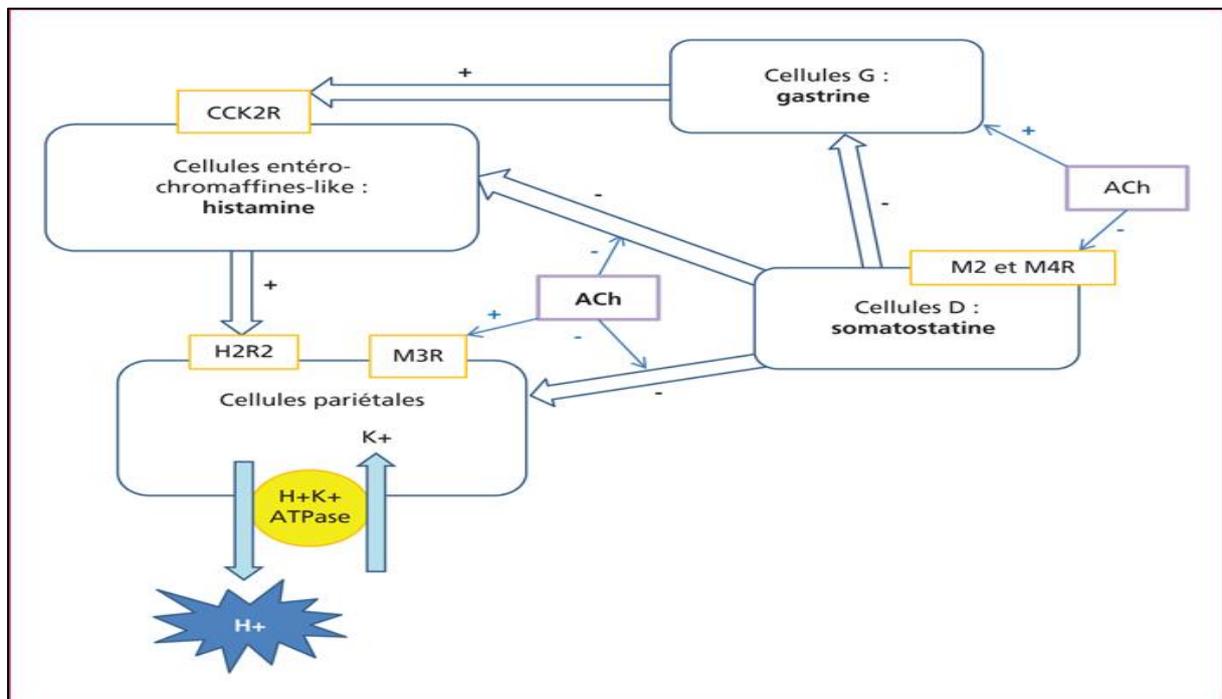


Figure 5 : Régulation de la sécrétion acide (Bonaz *et al.*, 2018).

Les principaux stimulants de la sécrétion acide sont l'histamine (régulation paracrine), la gastrine (hormonale) et l'ACh (neuroendocrine). Le principal inhibiteur de la sécrétion acide est la somatostatine. Tous ces agents agissent directement sur les cellules pariétales mais aussi indirectement en modulant la sécrétion des cellules neuroendocrines (Hunt *et al.*, 2015).

- **Histamine** : Produite par les cellules ECL, stimule directement les cellules pariétales, en se liant à son récepteur H₂, *via* une activation de l'adénylate cyclase et la génération d'AMPc, activant ainsi l'H⁺K⁺ATPase. L'histamine stimule également indirectement la sécrétion acide en se fixant au récepteur H₃ des cellules D qui inhibe la sécrétion de la somatostatine.
- **Gastrine** : La gastrine est le principal stimulant de la sécrétion acide durant l'ingestion d'aliments, est produite non seulement par les cellules G mais aussi en quantité moindre par l'intestin grêle proximal, le colon et le pancréas. Les cellules G expriment un récepteur sensible aux peptides intraluminaux, à l'élévation du pH, au Ca²⁺ et au Mg²⁺, qui va déclencher la sécrétion de gastrine. L'activation par la gastrine des CCK₂R présents sur les cellules ECL entraîne une libération d'histamine qui est considérée comme le mécanisme principal par lequel la gastrine stimule la sécrétion acide. Il existe également des CCK₂R sur les cellules pariétales, même s'il n'est pas certain que l'activation de ces récepteurs participe à la stimulation de la sécrétion acide (**Claeys *et al.*, 1998**).

La stimulation de la sécrétion acide par la gastrine passe principalement par l'activation des cellules ECL qui entraîne une libération d'histamine.

Deux boucles de rétrocontrôle régulent la sécrétion de gastrine. Quand le pH intragastrique baisse, les neurones CGRP sont activés et stimulent la sécrétion de somatostatine *via* un mécanisme axonal, ce qui inhibe la sécrétion de gastrine. Inversement, l'augmentation de pH inhibe la sécrétion de somatostatine, ce qui provoque une hypergastrinémie. Une deuxième boucle fait intervenir un mécanisme paracrine : la gastrine stimule localement la production de somatostatine, diminuant ainsi sa propre sécrétion (**Figure 6**).

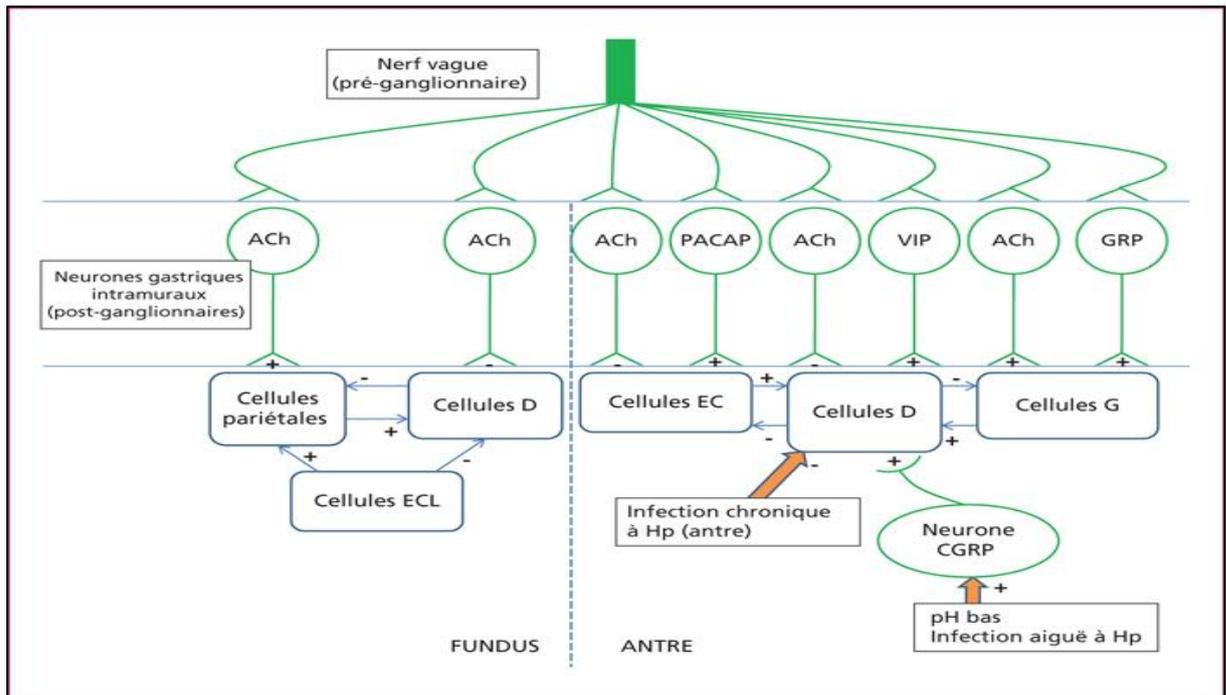


Figure 6: La régulation neurale, paracrine et hormonale de la sécrétion d'acide gastrique (Bonaz *et al.*, 2018).

La gastrine agit également comme une hormone trophique. Elle induit la prolifération des cellules ECL et des cellules pariétales directement et indirectement par des mécanismes autocrines et paracrines, stimule la migration cellulaire, l'angiogenèse, inhibe l'apoptose et active l'autophagie (Jackson *et al.*, 2016).

- **Acétylcholine** : L'acétylcholine sécrétée par les neurones cholinergiques stimule directement la sécrétion acide des cellules pariétales via leurs récepteurs muscariniques dans le fundus et indirectement en éliminant l'effet inhibiteur de la somatostatine sur les cellules pariétales et les cellules ECL dans le fundus et sur les cellules G dans l'antrum.
- **Somatostatine** : La somatostatine est le principal inhibiteur de la sécrétion acide. La somatostatine inhibe directement et indirectement la sécrétion acide par les cellules pariétales, la libération d'histamine par les cellules ECL et la sécrétion de gastrine par les cellules G.
- **K+ATPASE**: La sécrétion acide par les cellules pariétales est stimulée par la génération d'AMPc intracellulaire et des mécanismes de signalisation calcium dépendant qui, par activation des protéines kinases, permettent la fusion et l'activation de la H+K+ATPase, c'est-à-dire la pompe à protons. Cette enzyme, constituée de deux sous-unités, catalyse

l'échange d'un ion K^+ luminal contre un ion H^+ cytoplasmique, diminuant ainsi le pH luminal (Jackson *et al.*, 2016) (Figure 7)

2. L'ulcère gastrique

L'ulcère gastrique (gastroduodéal) est une maladie progressive, destructrice et limitée qui affecte la muqueuse et la sous-muqueuse de l'estomac et du duodénum. Elles entraînent une perte plus ou moins importante du matériel de la paroi digestive s'étendant jusqu'à la couche musculaire.

Il guérit en laissant une cicatrice. On le différencie des érosions, abrasions, exulcérations superficielles qui n'atteignent pas la couche musculaire et qui guérissent sans cicatrice (Afrit,2022) (Figure 7).

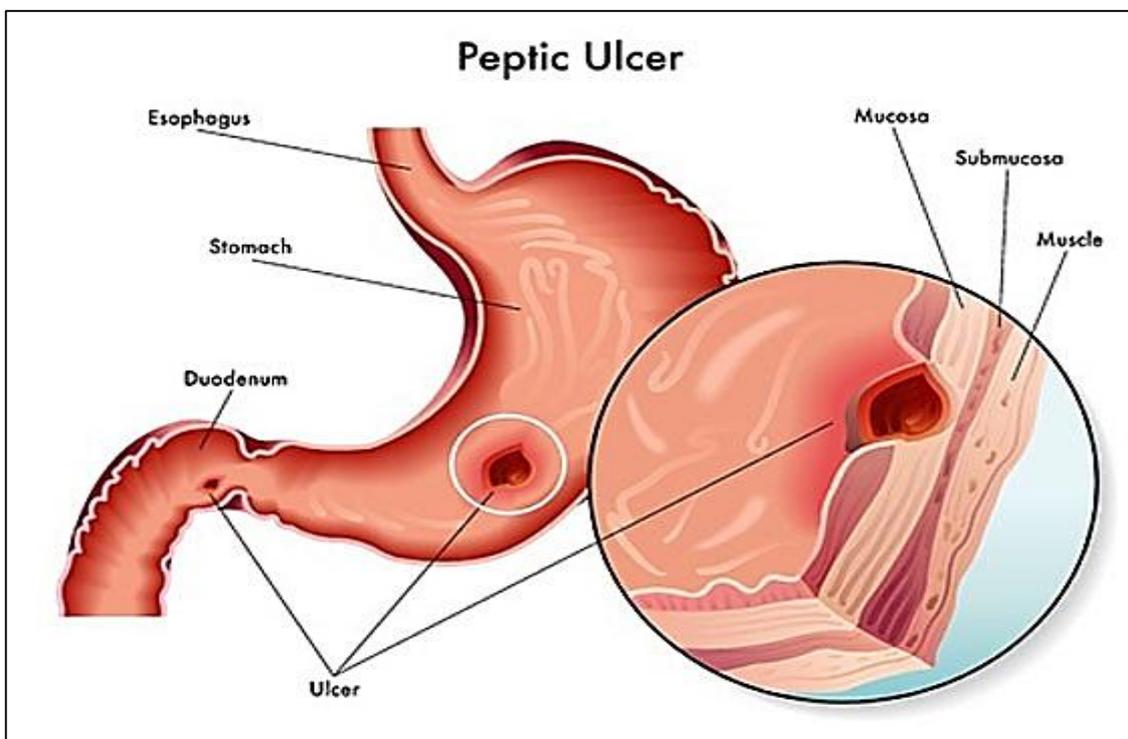


Figure 7 : Localisation d'ulcères gastriques et d'ulcères duodénaux (Afrit ,2022).

Les ulcères ne sont pas exclusivement « gastriques », d'où le terme de syndrome des ulcères gastriques équins ou EGUS (Equine Gastric Ulcer Syndrome), car ils peuvent atteindre également la muqueuse de l'œsophage ou du duodénum (Marguet, 2009).

D'un point de vue anatomo-pathologique, l'UGD provoque une destruction muqueuse et musculaire associée à des lésions vasculaires et une hypertrophie neuronale (Labayle *et al.*, 2001 ; Calop *et al.*, 2008).

Physiologiquement, les ulcères gastriques sont causés par des facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonate, perfusion muqueuse, cytoprotection) et les agresseurs gastriques chlorhydropeptiques (HCl, pepsine, gastrine), une opposition agression/défense.

Cependant, un déséquilibre de cette balance vers l'un des plateaux, une agressivité accrue ou une diminution de la résistance de la muqueuse gastrique peuvent être responsables du développement d'ulcères (**Gimenez *et al.*, 2000; Sherwood, 2006 ; Calop *et al.*, 2008**) (**Figure 8**).

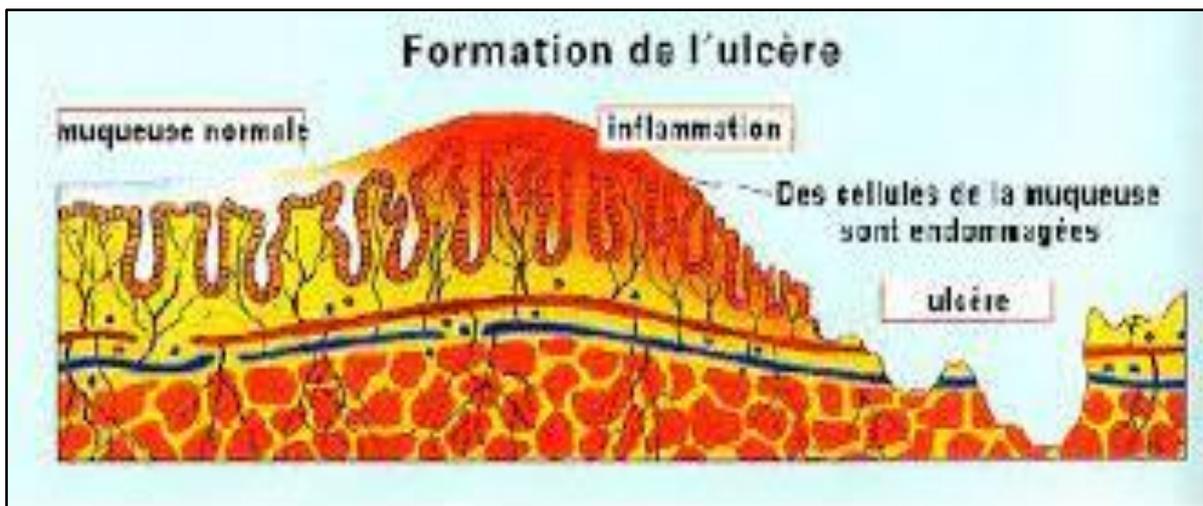


Figure 8 : Les différents stades du syndrome des ulcères gastriques équin (Rielle, 2015).

2.1 Facteurs d'agression

Les deux principaux facteurs d'agression de la muqueuse sont l'acide chlorhydrique et la pepsine.

2.1.1 La rétrodiffusion d'ions H⁺ dans la muqueuse

La sécrétion d'HCl est responsable de l'établissement d'un gradient de concentration en ions H⁺ très élevé entre la lumière gastrique et les cellules épithéliales superficielles. Ce gradient favorise la rétrodiffusion de ces ions. Cette rétrodiffusion se renforce par la diminution du pH d'une part et en cas de perturbation de la circulation sanguine (**Benia et Amroune, 2006**). Cette sécrétion d'HCl est le facteur physiopathologique essentiel « pas d'acide, pas d'ulcère ». La corrosion qui résulte de cette rétrodiffusion et de la pénétration des ions H⁺ dans la paroi gastrique ou duodénale suivie d'une digestion de la pepsine (**Kodjoh, 2014**).

2.1.2 La pepsine

Dans la lumière gastrique, la pepsine digère la couche de mucus adhérent à la paroi gastrique grâce à son activité estérasique, pour produire des mucines dégradées. Elle érode la couche superficielle seulement et contribue à l'amincissement de celle-ci par mucolyse de surface. L'action mucolytique et cytolytique ne s'exerce qu'après acidification de la barrière muqueuse suite à la rétrodiffusion préalable des ions H⁺ (**Benia et al., 2006**).

2.1.3 La gastrine

Chez certains patients ulcéreux, l'augmentation de la sécrétion d'acide peut être associée à une surproduction de la gastrine et, par conséquent, une vidange gastrique accélérée peut contribuer au développement de la maladie.

Le syndrome de Zollinger-Ellison est une exception. L'hypersécrétion d'acide peut entraîner une ulcération induite par la sécrétion néoplasique de la gastrine, gastrinome, ou une hypergastrinémie non néoplasique associée à une hyperplasie des cellules de la gastrine (**Oueledelhachemi et al., 2012**).

2.1.4 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques prescrit pour leur effets anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique (**Perlemuter et al., 2011**).

Il existe deux types d'AINS selon leur mode d'action : les AINS non sélectifs inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX1) et de la cyclo-oxygénase 2 (COX2), et les AINS sélectifs ou Coxibs inhibiteurs de cyclo-oxygénase 2 (COX2) seulement. La plupart des AINS sont non sélectifs inhibent les deux enzymes qui interviennent dans la production de la prostaglandine dont le rôle principale est la protection de la muqueuse gastrique (**Moulin et al., 2002**).

Les AINS peuvent endommager la muqueuse gastroduodénale via plusieurs mécanismes, notamment l'effet irritant topique de ces médicaments sur l'épithélium, l'altération des propriétés de barrière de la muqueuse, la suppression de la synthèse des prostaglandines gastriques, la réduction du flux sanguin de la muqueuse gastrique et les interférences avec la réparation des blessures superficielles. La présence d'acide dans la lumière de l'estomac contribue à la pathogénèse des ulcères et des saignements induits par les AINS, en altérant le processus de réparation, en interférant avec l'hémostase et en inactivant plusieurs facteurs de croissance qui sont importants dans la défense et la réparation des muqueuses (**Wallace, 2000**).

2.1.5 *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H.pylori* ou HP) est un bacille gram négatif de forme hélicoïdale avec 2-4 flagelles. Il vit dans l'estomac en micro aérobiose, il résiste à l'acidité gastrique grâce à son activité uréasique et colonise la muqueuse gastrique, principalement antrale (**Bessède, 2012**)(Figure 9).

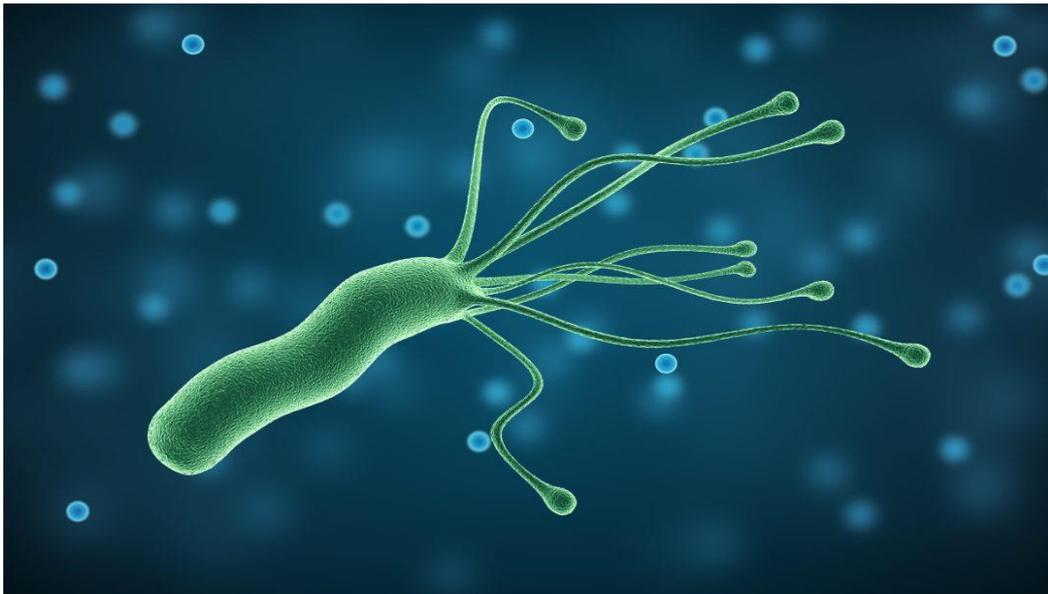


Figure 9 : *Helicobacter pylori* (Robinson et al., 2021).

La survie de *H. pylori* et la colonisation de la muqueuse gastrique sont facilitées par une augmentation du pH. Indépendamment de l'hôte, *H. pylori* possède un appareil enzymatique qui lui permet d'alcaliniser son micro-environnement (uréase). *H. pylori* a également la capacité de moduler la sécrétion acide, par des mécanismes directs et indirects. L'infection aiguë cause une hypochlorhydrie, alors que l'infection chronique peut causer soit une hypo- soit une hyperchlorhydrie (**Bonaz et al., 2018**).

H. pylori inhibe directement l'expression du gène de la sous-unité alpha de la H+K+ATPase au niveau des cellules pariétales et inhibe indirectement leur fonction en modifiant leur environnement cytokinique, hormonal, paracrine et neuronal (**Bonaz et al., 2018**).

L'infection chronique à *H. Pylori* peut être associée soit à une augmentation soit à une diminution de la sécrétion acide, en fonction de la sévérité et de la distribution de la gastrite.

La plupart des patients infectés de façon chronique par *H. pylori* développent une pangastrite et l'effet inhibiteur de la sécrétion acide sur les cellules pariétales prédomine. Chez ces patients le débit acide est diminué.

2.1.6 Aspirine

L'utilisation chronique d'aspirine favorise le développement d'ulcères gastriques mais elle n'est pas clairement associée aux ulcères duodénaux (**Kadjo *et al.*, 1999**).

Ces ulcères sont observés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde chronique qui prennent de l'aspirine seule ou en association avec un autre agent anti-inflammatoire.

L'évolution des ulcères liés à la prise d'aspirine reste mal connue (**Azzouz *et al.*, 2016**).

2.1.7 Le stress

Le terme « **maladie des muqueuses liée au stress à long terme** » a été introduit pour décrire les dommages aux muqueuses qui en résultent, allant de lésions uniques à de multiples ulcères gastriques.

Or, le stress est défini comme l'état de vigilance d'un organisme face à une agression physique de l'environnement et est toujours considéré comme la même réponse physiologique non spécifique quelle que soit l'agression (agent infectieux, choc physique) (**Ouali *et al.*, 2015**).

Le lien entre le stress et les ulcères a été établi par des voies neurohormonales, probablement dues à des altérations de l'angiogenèse. Ces changements provoquent une hypersécrétion absorbante d'acide chlorhydrique, provoquant une déviation de la circulation, shunt artério-veineuse, et danc une zone ischémique (**Benia *et al.*, 2006**)(**Figures 10**).

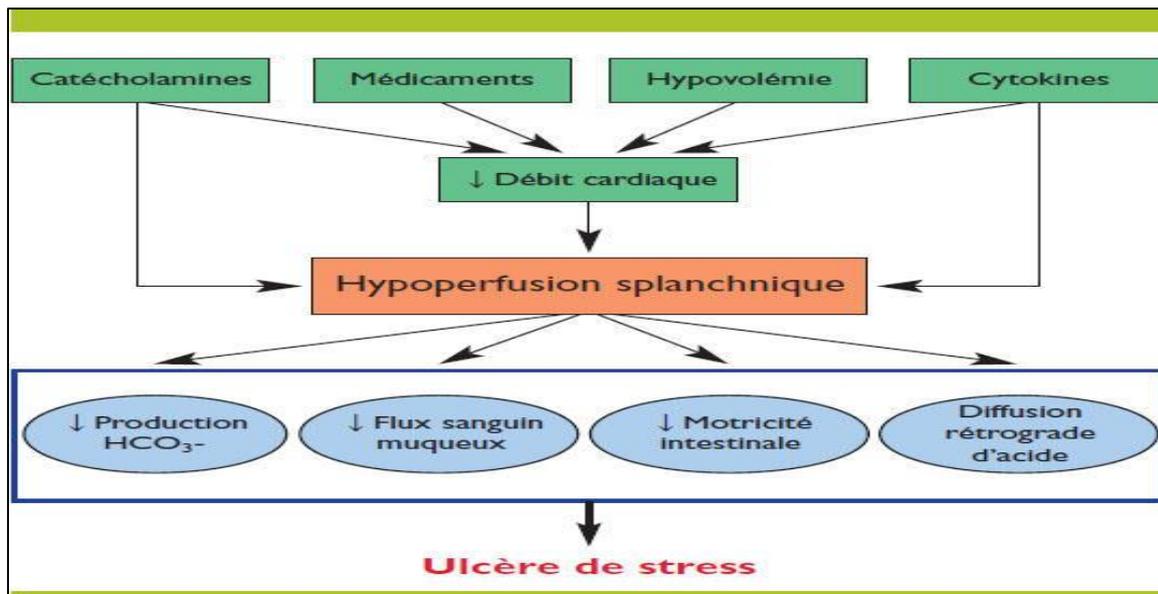


Figure 10 : Ulcère gastrique lié au stress (Afrít, 2022).

2.1.8 Le tabac

Plusieurs études ont maintenant montré des associations significatives entre le tabagisme et l'apparition de la maladie, les complications, la récurrence et le retard de guérison.

Chez un fumeur qui consomme plus de 15 cigarettes par jour, le risque de développer des ulcères gastriques est doublé et il augmente la résistance aux traitements (Benia et Amroune, 2006).

II 1.9 Régime alimentaire

La prise en charge nutritionnelle des patients a pour but d'éviter les aliments qui ont été suggérés comme ulcérogènes tels que le sucre qui augmente l'acidité gastrique. Les aliments épicés, le thé, le café et tous les boissons à base de caféine ont la capacité d'augmenter la sécrétion acide en agissant sur la pompe H⁺ / K⁺ ATPase (Benia *et al.*, 2006).

2.2 Les complications de l'ulcère gastrique

2.2.1 Les hémorragies digestives

Il s'agit de la complication la plus fréquente, l'hémorragie peut être due à une rupture d'une artère ou d'une artériole au fond de l'ulcère, à un saignement muqueux péri-ulcéreux ou à ces deux mécanismes associés. Certains facteurs peuvent favoriser la survenue d'une hémorragie digestive chez un ulcéreux tel que la prise d'aspirine, AINS et les traitements

anticoagulants. L'hémorragie peut être le seul et l'unique symptôme de l'ulcère [(Sokic *et al.*, 2007), (Afrit, 2022)].

2.2.2 Les perforations aiguës

Cette complication est beaucoup moins fréquente dans l'ulcère gastrique et elle est marquée par une douleur brutale et intense, de siège initialement épigastrique, diffusant ensuite dans tout l'abdomen. L'évolution peut se faire vers la guérison ou le développement d'un abcès sous phrénique imposant alors une intervention chirurgicale. Elle est accompagnée de nausées, souvent de vomissement et de signes de choc [(Thiébaux *et al.*, 2001), (Sledzianowski *et al.*, 2007)](Figure11).

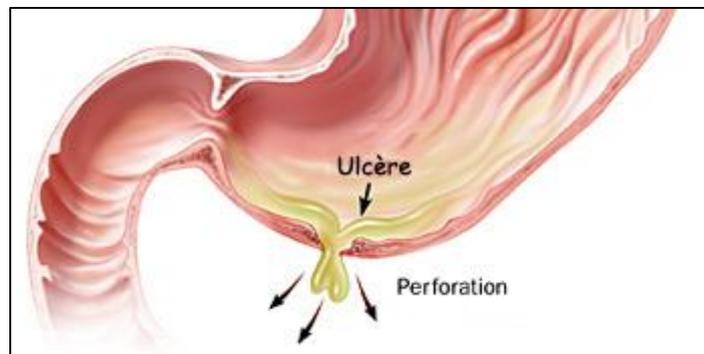


Figure11 : perforation des ulcères gastriques. (Afrit, 2022)

2.2.3 Les sténoses pyloro-bulbaires

La sténose complique plutôt les ulcères duodénaux, le signe clinique essentiel de la sténose est la survenue de vomissements alimentaires post prandiaux tardifs, souvent précédés d'épi gastralgies, et soulagé par l'expulsion du contenu intragastrique. Ces vomissements deviennent de plus en plus espacés et volumineux.

Le diagnostic de la sténose ulcéreuse est fait grâce à :

L'endoscopie : montre le siège de la sténose qui est en général bulbaire et infranchissable par la fibroscopie.

L'examen radiologique de l'estomac ou la TOGD (transit oesogastroduodéal) : très utile pour évaluer la réalité et l'importance de la sténose.

Le traitement de la sténose ulcéreuse comprend la correction des troubles hydroélectrolytiques, l'évacuation de l'estomac et le traitement de la maladie ulcéreuse (Sledzianowski et al., 2007)(Figure12).

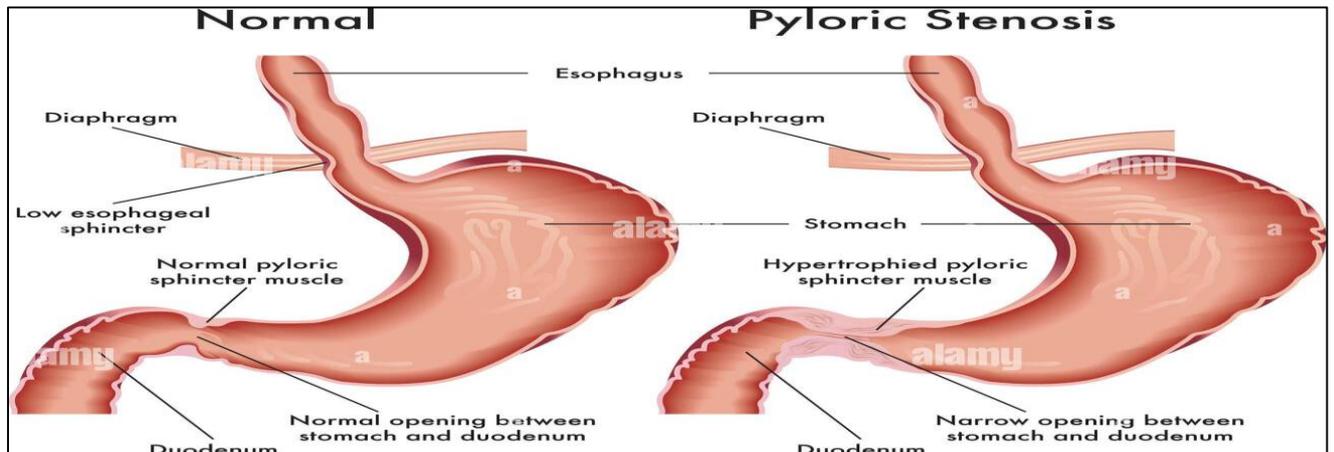


Figure12 : sténose du pylore (Afrit, 2022).

2.2.3 Le cancer

Cette complication concerne uniquement l'ulcère gastrique. Aucun signe clinique ne permet de la prévoir, ce qui impose une surveillance endoscopique et histologique régulière de tout ulcère gastrique (Oueldelhachemi, 2012)(Figure 13).



Figure 13: cancer de l'estomac (Afrit,2022).

2.3 Le traitement la maladie ulcéreuse

Deux classes de médicaments sont le plus souvent prescrites pour le traitement de la maladie ulcéreuse. Il s'agit notamment des anti-sécrétoires et les protecteurs de la muqueuse qui ont pour rôle d'augmenter sa résistance (Adoue, 2016).

Les antisécrétoires gastriques ont la propriété commune d'inhiber la sécrétion gastrique acide, réduisant suivant le médicament, les volumes et les concentrations acides du suc gastrique sécrété [(Vallot *et al.*, 1995), (Thiébaux *et al.*, 2001)].

- **Les antiacides** : Ce sont des médicaments à base d'aluminium et de magnésium, ils ont un pouvoir tampon qui neutralise les protons. Ils protègent la muqueuse gastrique, soit par pouvoir couvrant, soit par modification du mucus gastrique contre l'action de l'HCl (Gimenez *et al.*, 2000).
- **Les anti-histaminiques** : Ils sont des antagonistes des récepteurs H₂, plus couramment appelés anti- H₂, ils inhibent la sécrétion du suc gastrique activée par la prise d'aliments, en se fixant sur les récepteurs membranaires H₂ de l'histamine des cellules pariétales gastriques, en bloquant ces derniers de façon sélective, aussi peut être utilisée dans des associations médicamenteuses visant à éradiquer *Helicobacter pylori* [(Afrif, 2022), (Wiart, 2015)].
- **Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** : Les IPP sont des bases faibles qui forment en fait des précurseurs de médicaments. Ils se transforment en molécules actives après réaction catalytique en présence d'acide. Ce sont des anti-sécrétoires gastriques très puissants qui agissent en inhibant l'activité enzymatique de l'ATP H⁺/K⁺ au niveau de la cellule pariétale gastrique (Wichtl *et al.*, 2003).
- **Les anticholinergiques** : Ce sont des antagonistes des récepteurs d'Ach, ils ont un rôle dans la diminution de la sécrétion gastrique d'acide, par fixation aux récepteurs M1 (récepteurs muscariniques) présents dans l'estomac, au niveau des plexus intra-muraux de la voie vagale avec peu d'effets atropiniques (Kirkia, 1996)(Figure14).

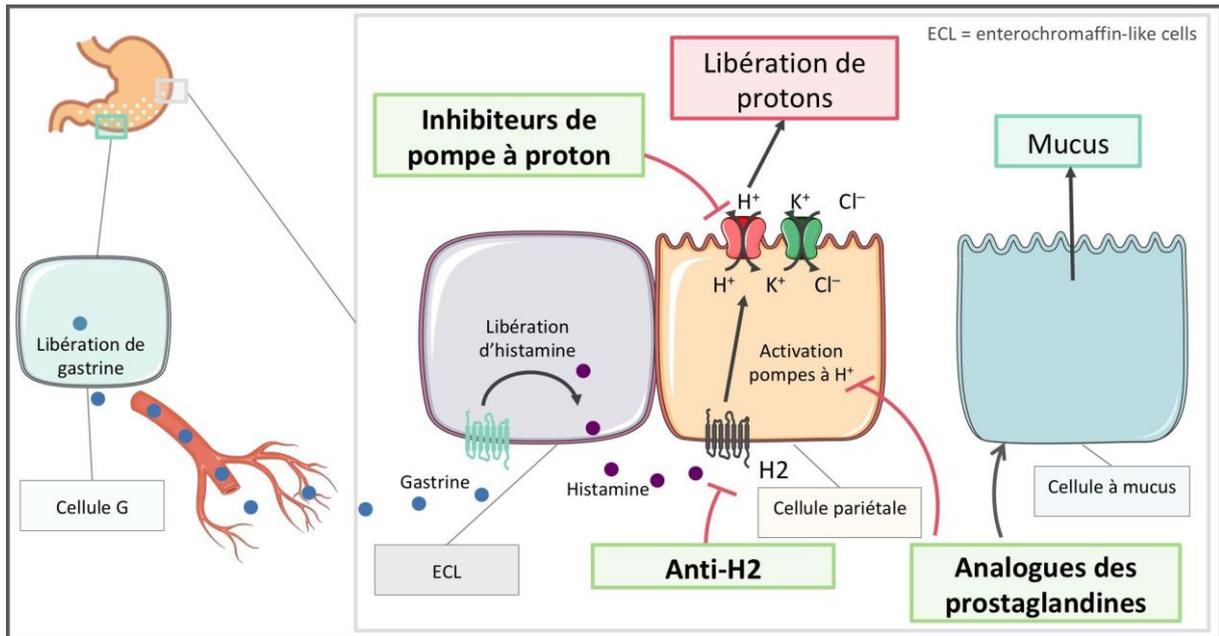


Figure14 : mécanisme d'action des médicaments antiulcéreux. (Afrit, 2022)

Chapitre 2 : Miel et Pollen

I. Le miel

Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou d'excrétions laissées sur celle-ci par les insectes suceurs qu'elles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche (**Figure 15**) (**Gout, 2008**).

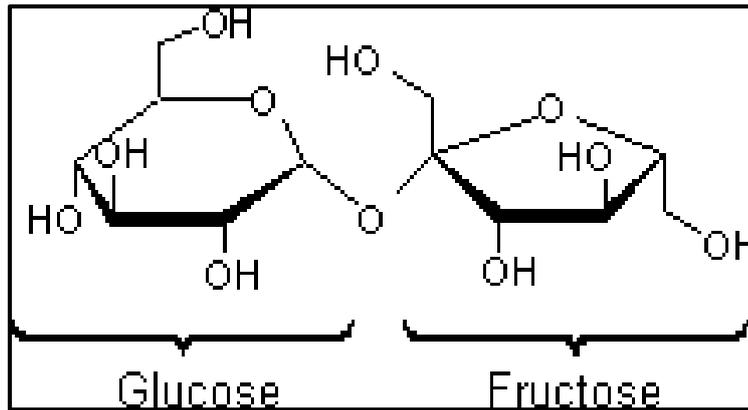


Figure 15: Structure du miel (**Gout, 2008**).

I.1 Composition chimique

Le miel est un mélange biochimique complexe. Sa composition varie selon l'origine des plantes butinées par les abeilles, et par le procédé de la fabrication dont cette dernière demande plusieurs étapes et chacune d'entre elles a une influence sur la composition chimique.

Le miel contient approximativement 181 composés. C'est un produit liquide naturel, hautement sucré, avec d'autres composés en petites quantités tels que les acides organiques, les acides aminés, les protéines, les minéraux, les vitamines, les enzymes, les flavonoïdes les acides phénoliques, les pigments. Ainsi que des substances volatiles donnant au miel son arôme (**Nair, 2014**).

Tableau 01 : Les compositions moyennes du miel (**Iritie, 2014**).

Composition	Pourcentage total	Type de composés	Principaux composants
Hydrates de carbone	70 à 80%	Monosaccharides	Fructose (38%), glucose (31%)
		Disaccharides	Maltose (7,3%), isomaltose, saccharose (1,3%)
		Polysaccharides (1,5 à 8%)	Erlose, raffinose,...
Eau	15 à 20% (moyenne 17%)		
Substances diverses	1 à 5% (moyenne 3,5%)	Acides organiques (0,1 à 0,5%)	Gluconique (0,1 à 4%), (maléique, oxalique, glutamique,...), formique (0,01 à 0,05%)
		Protéines, peptides et acides aminés (0,2 à 2%)	Matières albuminoïdes, matières azotées, la défensine-1, (proline, tyrosine, histamine, alanine, glycine, méthionine, acide aspartique)...
Substances diverses	1 à 5% (moyenne 3,5%)	Vitamines	B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8 ou H, B9, C
		Enzymes provenant du nectar	(catalase, amylases, phosphatases acides)
		Minéraux	K, Ca, Na, Mn, Fe, Cu, Se, S, Cl, Zn (Co, B, Si, Cr, Ni, Au, Ag, Ba, P, Cs)
		(Acétylcholine)	–
Aromes	–	Esters	Méthylantranilate, acétates, méthylthylcétone,...
		Aldéhydes et acétones	Formaldéhyde, acétaldéhyde,...
		Alcools	Méthanol, éthanol, isobutanol, 2-phényléthanol,...
Pigments	–	Caroténoïdes et flavonoïdes	Flavanol, catéchine, pinocembrine, lutéoline, chryisine, galangine, méthylflavonol,...
(Lipides)	Traces	Acides gras	(acide palmitique, butyrique, valérique, linoléique,...)
Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces ; les pourcentages sont donnés par rapport au poids total du miel.			

I.2 Propriétés du miel

I.2.1 Propriété physico-chimique

➤ Viscosité

Le miel est un liquide visqueux. Sa viscosité dépend d'une grande variété de substances et par conséquent varie dans sa composition et particulièrement avec sa teneur en eau et la température. Elle est indispensable à son traitement et il y a un lien important vers ses

applications technologiques, extraction, pompage, réglage, filtration, mixage et mise en bouteille. Le miel de haute qualité est habituellement épais et visqueux. Si la concentration de l'eau est augmentée, le miel devient moins visqueux (**Boukraa, 2010**).

➤ **Densité**

La densité du miel est une mesure de la densité du miel par rapport à l'eau et dépend de la teneur en eau. La densité du miel est de 1,40 à 1,45 g/cm³, il est plus lourd que l'eau. Autres facteurs tels que la source florale affectent légèrement la densité du miel, les miels de différentes origines ou lots devraient être bien mélangés pour éviter la superposition (**Boukraa, 2010**).

➤ **Activité de l'eau**

L'activité de l'eau dans un produit est le rapport entre la pression de vapeur d'eau à la surface du produit et la pression de vapeur de l'eau pure (vapeur saturée) à la même température du produit (**Amrouche, 2010**). Les nouvelles technologies de mesure ont grandement amélioré la rapidité, la précision et la fiabilité des mesures (**Chouia, 2014**).

➤ **Conductivité électrique**

La conductivité électrique est la capacité d'un matériel à transporter la circulation d'un courant électrique. Dans le miel, la conductivité électrique dépend principalement de la teneur en minéraux du miel (**Boukraa, 2010**).

➤ **PH**

Bogdanov et al. (1999) ont signalé que les miels issus de nectar ont un pH compris entre 3,5 et 4,5, par contre ceux provenant des miellats sont compris entre 5 et 5,5.

Ibrahim et al. (2012) ont indiqué que le miel est naturellement acide indépendamment de son origine géographique, qui peut être due à la présence d'acides organiques qui contribuent à sa saveur et sa stabilité contre la détérioration microbienne. Le pH des échantillons du miel est important au cours du processus d'extraction, car elle affecte la texture, la stabilité et la durée de vie. Le pH du miel est suffisamment bas pour ralentir ou empêcher la croissance de nombreuses espèces de bactéries (**Malika et al., 2005**).

I.2.2 Propriétés thérapeutiques

➤ Activités cicatrisantes des blessures et anti-inflammatoire

Grâce à sa capacité à absorber l'humidité de l'air, le miel facilite la guérison et la cicatrisation des blessures. A l'origine de ce phénomène est la capacité du miel à stimuler le développement des cellules épithéliales formant la nouvelle peau sur une blessure en cours de cicatrisation. De cette manière, et ce même en cas de blessures étendues, le miel permet d'éviter le recours à une transplantation.

Le miel à un effet **anti-inflammatoire**, ce qui réduit la tuméfaction d'une blessure. Ceci améliore la circulation et ainsi active le processus de cicatrisation. Il réduit aussi la douleur. Il ne colle pas aux tissus sous-jacents à la blessure, donc le tissu nouvellement formé n'est pas rattaché, et aucune douleur n'est ressentie lorsque les pansements sont chargés (**Harun, 2003**).

➤ Activité anti-oxydante

Le mécanisme protecteur antioxydant du miel utilise à la fois les enzymes tels que la catalase et la peroxydase, les composants phénoliques, les flavonoïdes, les acides organiques comme l'acide ascorbique et des acides aminés comme la proline. Toutefois, les composés phénoliques sont les plus importants dans cette activité. De plus, l'activité anti-oxydante des miels est très variable d'un miel à un autre, et elle dépend essentiellement de son origine botanique (**Maameri, 2014**).

➤ Activité antimicrobienne

Depuis **Van Ketel**, qui pour la première fois en **1892** avait fait état de l'activité antibactérienne du miel ; les différents aspects des propriétés antibactériennes du miel ont été abondamment étudiés. Mais les raisons de l'activité antibactérienne du miel sont controversées. **ALLEN** a montré qu'il existe différents types de miels avec ou sans activité antibactérienne, et a émis l'hypothèse que l'activité antibactérienne du miel dépend du type de fleur, source de nectar. Ainsi donc les fleurs à partir desquelles les abeilles butinent le nectar contribuent à la différence de l'activité antibactérienne des miels (**Bogdanov, 1984**).

II. Pollen

Le pollen est un des produits de la ruche (tel que le miel, la gelée royale et la propolis) qui prend de plus en plus d'importance grâce à ses propriétés thérapeutiques que lui confère sa composition en molécules bioactives (**settler et al., 2015**)

Il constitue la base de l'alimentation des abeilles car représente leur seul apport protéinique et permet la pérennité de la ruche. Les ouvrières nourrissent le couvain avec le pollen récolté et les larves sont nourries à partir d'un mélange de miel et de pollen plusieurs dizaines de fois par jour (**Eon,2011**)

Le grain de pollen est le gamète mâle des végétaux supérieurs. Il est produit au niveau des anthères à l'extrémité des étamines, il est libéré à maturité par déhiscence de l'anthère, Une fois libéré, le pollen est transporté vers le stigmate (organe femelle) soit par autofécondation, soit par fécondation croisée, et il émet un tube pollinique qui traverse le style pour acheminer les gamètes mâles jusqu'à l'ovule afin de le féconder, c'est la fertilisation (**Tahar, 2017**). (**Figure 16**)

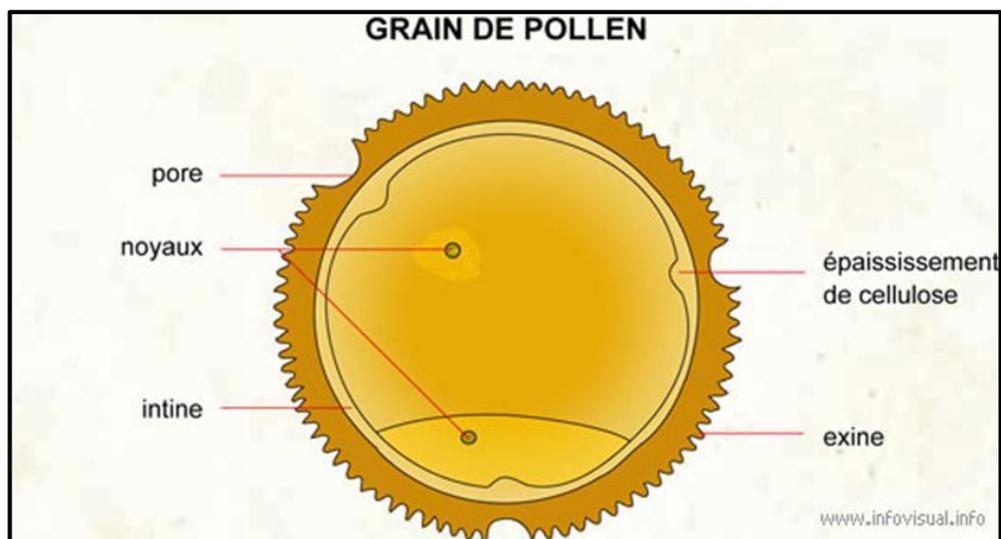


Figure 16 : La structure du grain de pollen (**Chaussat et Neiter, 2005**).

II.1 Composition chimique

Le pollen est composé de protéines, acides aminés, lipides, sucres, fibres alimentaires, sels minéraux, composés phénoliques et vitamines (**Komosinka et al., 2015**)

Sa concentration élevée en sucres réducteurs, acides aminés essentiels, acides gras et la présence d'oligoéléments (Zinc, Cuivre, ...) fait du pollen un produit très bénéfique à

l'alimentation humaine (**Campos *et al.*, 2015**). La composition chimique du pollen varie énormément selon son origine botanique et une composition standard ne peut être donnée même si des recommandations sur une composition basique minimale ont été émises (**Bagdanov *et al.*, 2004**)

II.1.1 Fibres

Il existe des différences importantes dans les indications issues de la littérature scientifique qui peuvent être mises sur compte des différentes méthodes de détermination utilisées mais le taux de fibres total (dont pectine) varie de 0,3 à 20% (**Komosinka *et al.*, 2015**).

II.1.2 Eau

La teneur en eau du pollen frais peut aller jusqu'à 30%. Une teneur de 8% est généralement admise après séchage même si certains pays exigent des teneurs plus basses pour assurer une bonne conservation (4% au Brésil, 6% en Pologne et en Suisse par exemple) (**Komosinka *et al.*, 2015**).

II.1.3 Vitamines

De très nombreuses vitamines sont présentes dans le pollen avec notamment celles du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9), les vitamines C, D, E et la provitamine A (bêta-carotène) (**Bagdanov *et al.*, 2004**).

II.1.4 Hydrates de carbone

Les hydrates de carbone sont les principaux composants du pollen. Parmi eux, on trouve en particulier des polysaccharides, comme l'amidon, et des éléments de parois cellulaires (**Bagdanov *et al.*, 2004**).

II.2 Activités biologiques du pollen

II.2.1 Activité anti-oxydante

La richesse du pollen en antioxydants (provitamine A, vitamines E et C, sélénium flavonoïdes) lui confère la capacité de piéger les radicaux libres (**Gharbi, 2011**).

II.2.2 Activité antibactérienne

La composition importante du pollen et de ses extraits en composés phénoliques explique son activité antibactérienne. Néanmoins la concentration de ces composés importerait moins que leur nature dans la mesure où des extraits de rendement phénolique faible peuvent présenter des activités élevées selon l'origine botanique du pollen (**Gherman *et al.*, 2015**).

II.2.3 Activité anti-inflammatoire

L'extrait de pollen a montré un effet significatif sur l'inhibition de l'inflammation induite chez le rat. L'inhibition de la formation des PGE2 et PGI2 et des cytokines inflammatoires est le fait des nombreux flavonoïdes présents dans le pollen (**Gharbi, 2011**).

Partie 2 : Partie pratique

I. Matériel et méthodes

I.1 Matériel

I.1.1 Produits de la ruche

I.1.1.1 Miel

- L'abeille : *Apis mellifera*.
- Miel de Montagne. عسل جبلي من أزهار مختلفة. (**Figure 17**)
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik, Ibn Ziad, Constantine.



Figure 17 : Miel de Montagne.

I.1.1.2 Pollen

- L'abeille : *Apis mellifera*.
- Source ; Miellerie SEBIHI Rafik Ibn Ziad Constantine. (**Figure 18**).



Figure 18 : Pollen.

I.1.2 Choix des animaux

Afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire, nous avons utilisé un groupe de (**24** souris pour l'inflammation des oreilles+ **20** souris pour l'inflammation des pattes) appartenant à la race Albinos, espèce *Mus musculus* et ayant un poids moyen d'environ **27,5g**.

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

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

Les souris ont été réparties en (**6 lots de 4** souris chacun pour l'inflammation des oreilles+ **5 lots de 4** souris pour l'inflammation des pattes) ; la répartition et le traitement des souris est résumé dans les (**Tableau 02**) et (**Tableau 03**).

I.2 Méthodes

I.2.1 Pommade de pollen

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

I.2.2 Traitement des souris

(Tableau 02). : Traitement des souris (Inflammation des oreilles)

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

/ : Non traité + + + : injection

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

Les substances à évaluer (miel et pollen) et le traitement anti-inflammatoire de référence (le Diclofénac sodique) ont été administrés selon une application locale. On a appliqué soigneusement une quantité équivalente à un grain de blé ($\approx 2,5g$) soit de la pommade à base de Diclofenac diethylamine (Voltrène®) ou (miel et pollen), cette application a été effectuée sur l'oreille droite de chaque souris à traiter. (Figure 19) (Figure 20).



Figure 19: Application du traitement (miel et pollen) sur les oreilles des souris.



Figure 20: Application du déclofénac sodique sur les oreilles des souris.

I.2.2.1 Induction de l'arthrite par le Xylène

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

On a effectué pratiquement une inflammation cutanée a sur la face interne et externe de l'oreille droite de chaque souris, et ceci par l'application locale de 30 μ l d'une solution de xylène pure à l'aide d'une micropipette. (Les souris ont été répartir et ont reçu leurs traitements

avant l'application de xylène). 30 min après l'induction de l'inflammation, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale, des disques d'environ 6mm ont été prélevés de l'oreille droite (œdémateuse) et ont été pesées et comparées à celles récupérées de l'oreille gauche qui sert de référence. (**Figure 21**).



Figure 21: Injection du xylène sous l'oreille droite des souris.

Tableau 03 : : Traitement des souris (Inflammation des pattes).

Groupe expérimental	Traitement	Mode d'administration	Injection de formaldéhyde	Nombre d'animau x	Dose quotidienne
N (normal)	/	/	-	4	/
C (contrôle non traité)	/	/	+	4	/
S (standard)	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)	Miel	Voie cutanée	+	4	2.5 g/souris

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

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

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

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

I.2.2.2 Induction de l'arthrite par le formaldéhyde

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

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

L'injection de formaldéhyde (0.04 ml/souris ; 1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte droite de la souris a été réalisée avant une heure de l'administration du traitement et elle a été effectuée une seule fois dans le premier jour. (**Figure 22**)



Figure 22 : 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 01**) et de l'eau de robinet ad libitum.

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

I.3.3 Evolution de l'œdème (inflammation des oreilles)

I.3.3.1 Évaluation de l'œdème

Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure du diamètre de l'oreille droite (mm) de chaque groupe à l'aide d'un pied à coulisse électronique digital (précision 0,03mm), par mensuration de l'oreille gauche pour faire la comparaison (**Figure 23**).



Figure 23: Mensuration du diamètre de l'oreille droite.

L'évaluation 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 oreille gauche (avant l'injection du xylène);

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

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

I.3.3.2 Mensuration du poids des oreilles gauche et droite

A la fin de l'expérience, et après la sacrifiée des souris, les oreilles droite et gauche ont été coupées puis pesées immédiatement à l'aide d'une balance de précision (**Figure 25**) (**Figure 24**)



Figure 24: Séparation des oreilles des souris.



Figure 25: Mensuration du poids des oreilles avec une balance de précision.

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

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

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

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

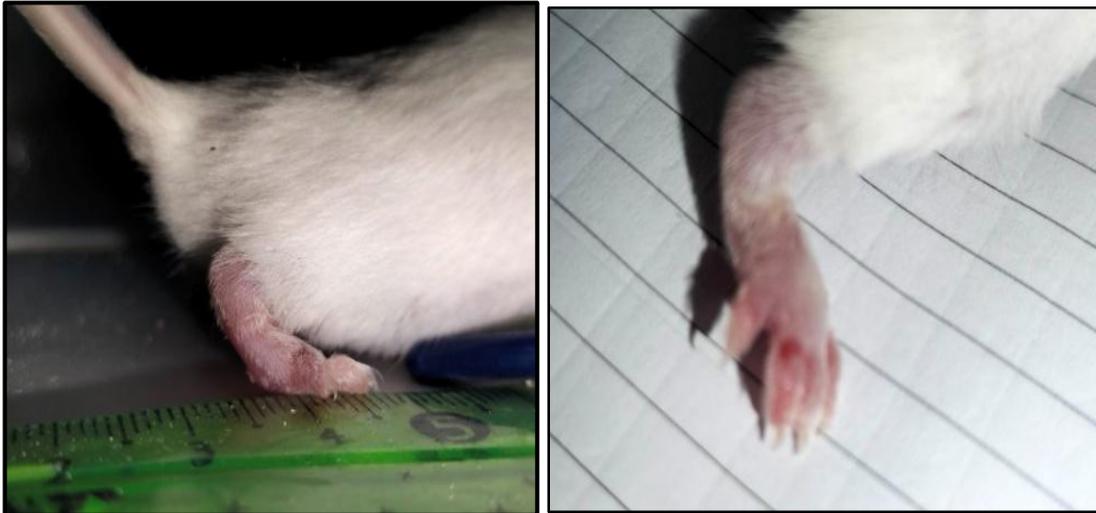


Figure 26 : Mensuration l'épaisseur des pattes des souris.

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

$$\Delta E = E_j - E_0$$

Avec,

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

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

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

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

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

Avec,

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

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

I.4 Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \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 III : Résultats et Discussion

1. Résultats

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

I.1 Inflammation sur les oreilles

I.1.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure 27**) indique que dans le groupe (Contrôle) le poids des animaux durant les 04 jours est de 23.25g, 26.50g, 26.75g et 27.00g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris, $p < 0,01$.

Dans le groupe (Standard), le poids des animaux est de 28.75g, 27.50g, 28.25g et 30.0g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p = 0.002$.

Dans le groupe (Expérimental 1 miel) le poids durant les 04 jours est de de 26.25g, 27.50g, 24.75g et 26.75g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Aussi, dans le groupe Expérimental2 (miel), le poids durant les 04. Jours est de de 23.25g, 26.00g, 26.25g et 26.75g respectivement. Donc, il y'a une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Dans le groupe (Expérimental1 pollen) le poids durant les 04jours est de de 29.75g, 31.25g, 31.00g et 31.00g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Ainsi dans le groupe (Expérimental 2 pollen) le poids durant les 04 jours est de 24.75g, 26.25g, 26.25g, 26.00g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris $p < 0,05$.

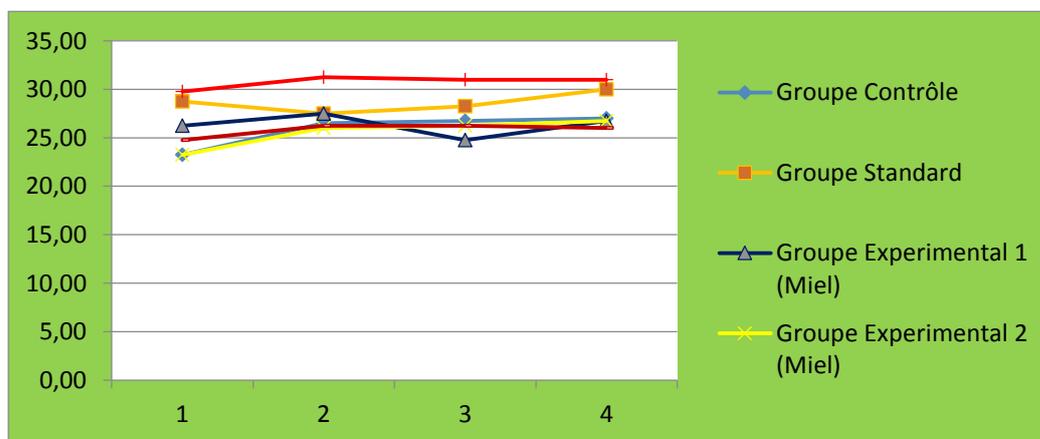


Figure 27 : Effet du miel et du pollen sur le poids des souris.

I.1.2 Consommation de l'aliment

Au cours de traitement, le groupe recevant le traitement par le miel et le pollen présente une quantité de nourriture consommée plus élevée, $p=0,001$ par rapport au groupe (Contrôle) (**Figure 28**).

Dans le groupe (Standard) la consommation d'aliment durant les 04 jours est de 38g, 33g, 33g et 35g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation dans la consommation d'aliment

Dans le groupe (Expérimental1 miel), la consommation d'aliment durant les 04 jours est de 33g, 27g, 27g et 29g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment, $p=0,03$.

Aussi, dans le groupe (Expérimental 2 miel), la consommation d'aliment durant les 04 jours est de 51g, 51g, 66g et 56g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment, $p<0,05$.

Ainsi, dans le groupe (Expérimental 1 pollen) la consommation d'aliment durant les 04 jours est de 41g, 44g, 47g et 48g ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment

Par contre dans le groupe (Expérimental 2 pollen) la consommation d'aliment durant les 04 jours est de 48g, 40g, 23g et 27g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une diminution significative de la consommation d'aliment

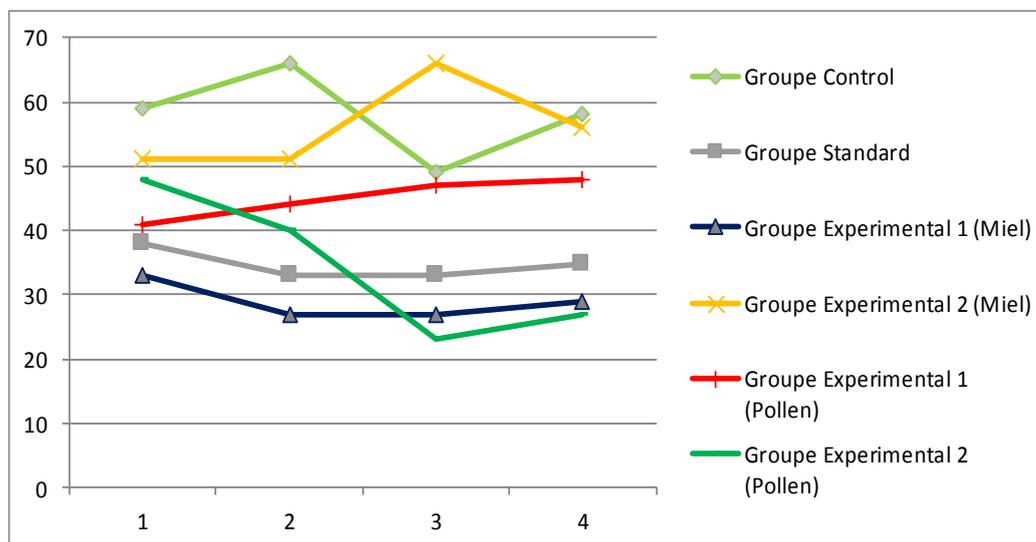


Figure28 : Effet du miel et du pollen sur la consommation d'aliment.

II.1 Inflammation sur les pattes

II.1.1 Variation du poids

La courbe de l'évolution pondérale (**Figure 29**) indique que dans le groupe (Normal), le poids des animaux durant les 08 jours est de 25g, 25.75g, 27g et 27.25g, 28g, 28.25g et 28.50g respectivement. Donc, il existe une augmentation hautement significative du poids des souris, $p < 0,01$.

Dans le groupe (Standard), le poids des animaux est de 30.25g, 28.25g, 27.50g, 28g, 28.50g, 27.25g, 27.25g et 25g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p = 0.002$.

Dans le groupe (**Contrôle Non Traité**) le poids durant les 08 jours est de 24.25g, 23.75g, 23.50g, 24.50g, 25.50g, 25.75g, 25.75g et 25g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Aussi, dans le groupe (Expérimental miel) le poids durant les 08 jours est de 26.25g, 26.25g, 25.50g, 27.75g, 27.25g, 27.25g, 27.25g et 26.75g respectivement. Donc, il y'a une augmentation brièvement significative du poids des souris, $p < 0,05$.

Par contre Dans le groupe (Expérimental pollen) le poids durant les 08 jours est de 29.25g, 29.g, 28g, 27.75g, 26g, 26g, 25g et 24 respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une diminution significative du poids des souris, $p < 0,05$.

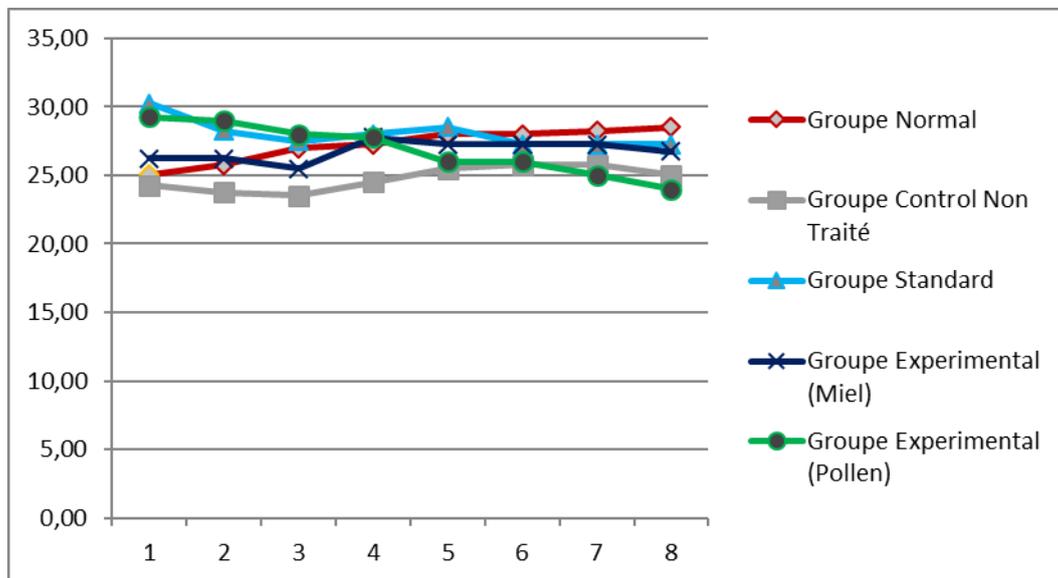


Figure 29 : Effet du miel et du pollen sur le poids des souris.

II.1.2 Consommation de l'aliment

Au cours de traitement, les groupes recevant le traitement par le miel et le pollen présente une quantité de nourriture consommée plus élevée, $p=0,001$ par rapport au groupe (Normal) (**Figure 30**).

Aussi, dans le groupe (Standard), la consommation d'aliment durant les 08 jours est de 22g, 20g, 31g et 31g, 27g, 26g, 36g et 30g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation significative de la consommation d'aliment, $p=0,03$.

Dans le groupe Contrôle non traitée la consommation d'aliment durant les 8 jours est de 23g, 23g, 20g, 33g, 30g, 33g, 33g et 51g respectivement. Ces résultats indiquent une augmentation significative de la consommation d'aliment

Par contre, le traitement par le miel, chez le groupe (Expérimental miel) avec une consommation d'aliment durant les 08 jours de 70g, 72g, 44g, 44g, 51g, 52g, 41g et 46g respectivement. Ces résultats indiquent une diminution significative de la consommation d'aliment.

Aussi, dans le groupe (Expérimental pollen), la consommation d'aliment durant les 08 jours est de 58g, 58g, 48g, 40g, 40g, 33g, 31g et 31g respectivement. Ces résultats montrent qu'il existe une diminution significative de la consommation d'aliment, $p<0,05$.

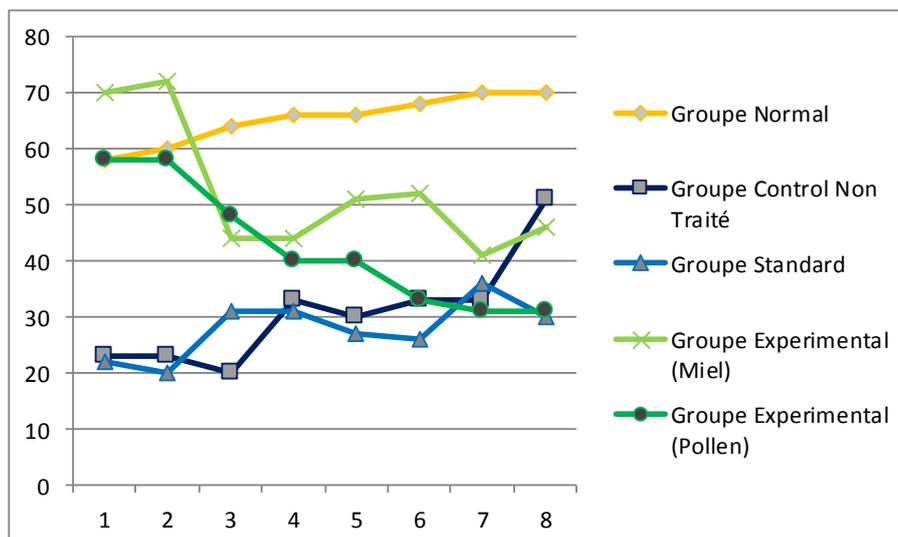


Figure 30 : Effet de du miel et du pollen sur la consommation d'aliment.

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

L'amélioration des poids corporels chez les souris des groupes (expérimental) pourrait être expliquée par le pouvoir du miel 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**).

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

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

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

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

➤ **Inflammation sur les pattes**

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

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

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

Cette 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.

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

➤ **Inflammation sur les Oreilles**

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

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

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

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

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

II.1 L'évolution pondérale de l'inflammation des pattes

Au début de l'expérience, les souris pesaient entre 25 et 28 grammes et le poids moyen des différents groupes était de 26,5 grammes.

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

D'après le suivi de l'évolution pondérale (**figure 31**), les souris du groupe normal n'ont pas subi de changements de poids significatifs, tandis que les conditions expérimentales n'ont pas influencé de manière significative le poids vif des animaux des autres groupes.

Une diminution de poids a été observée chez le groupe contrôle non traité à partir du sixième jour, et le poids des animaux des autres groupes (GE M, GE P) a continué de baisser pendant les derniers jours de l'expérience."

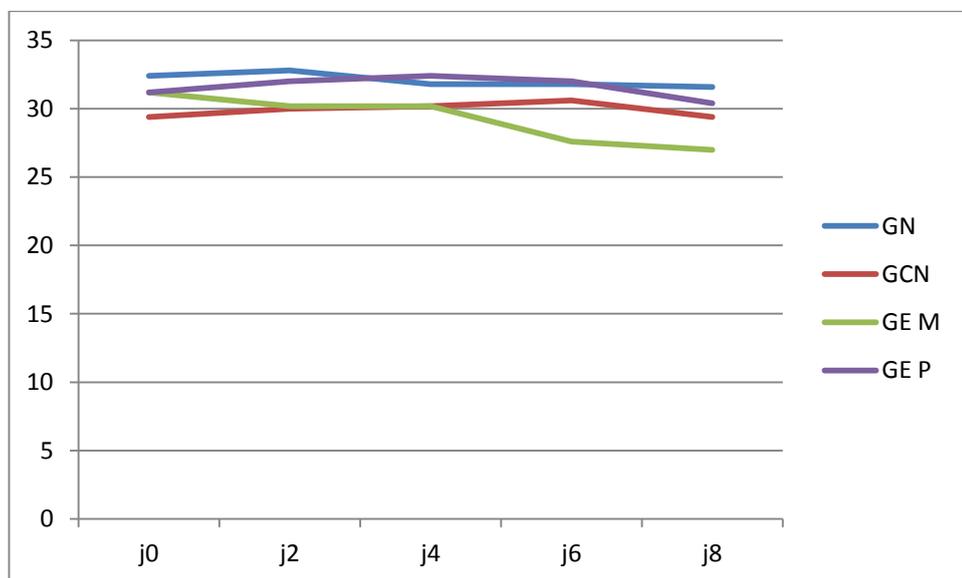


Figure 31 : L'effet de l'administration locale du (miel pollen) sur le poids des souris pendant 8 jours.

GN : groupe normal ; **GCN** : groupe contrôle non traité ; **GE M** : (groupe expérimental Miel) ; **GE P** : (groupe expérimental Pollen)

Les valeurs obtenues chez le groupe traité par (Pollen) montrent clairement que cette préparation ne possède pas une action directe sur l'augmentation du poids corporel des animaux.

Mais les valeurs obtenues chez le groupe traité par (Miel) montrent clairement que cette préparation possède une action directe sur l'augmentation du poids corporel des animaux.

Le poids des souris a été considéré dans notre expérience pour apprécier leur état physiologique, notamment l'effet des différents traitements sur leur poids.

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

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

La diminution de la consommation des nourritures sensiblement constatée durant la première période de l'expérience peut être aussi indirectement impliquée dans le ralentissement de la croissance pondérale chez les souris traitées.

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

Les signes de l'arthrite et de l'inflammation sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de formaldéhyde après quelques heures de l'injection, ces signes ont atteint leur niveau maximal en 4^{ème} jour (après la 2^{ème} injection).

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 32)**.

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 32) montre clairement que les souris traité avec (pollen miel) des groupes (experimentaux 1.2) ont présenté des signes inflammatoires modérés par rapport au groupe contrôle non traité. L'observation visuelle a montré qu'à J8, une réduction importante

du volume de la patte s'amorce chez le groupe référence (GE M) et le groupes expérimental (GE P).



Figure 32 : Représentation photographique de la patte droite (œdémateuse) des souris dans l'arthrite induite par le formaldéhyde au 1^{er}, 4^{ème} et 7^{ème} jour.

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

(La **figure 33**) répertorie l'évolution des mensurations de l'œdème (ΔE) de la patte enflammée 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 2 lots traités localement par (Miel-Pollen) et le standard mais de façon inégale, cette diminution est plus importante à J8 dans le groupe traité par la préparation à base du miel

Les données de la (**figure 36**) montrent qu'il existait une activité anti-œdémateuse exercée par le traitement par voie cutané -à base du miel elle est comparable avec le pollen

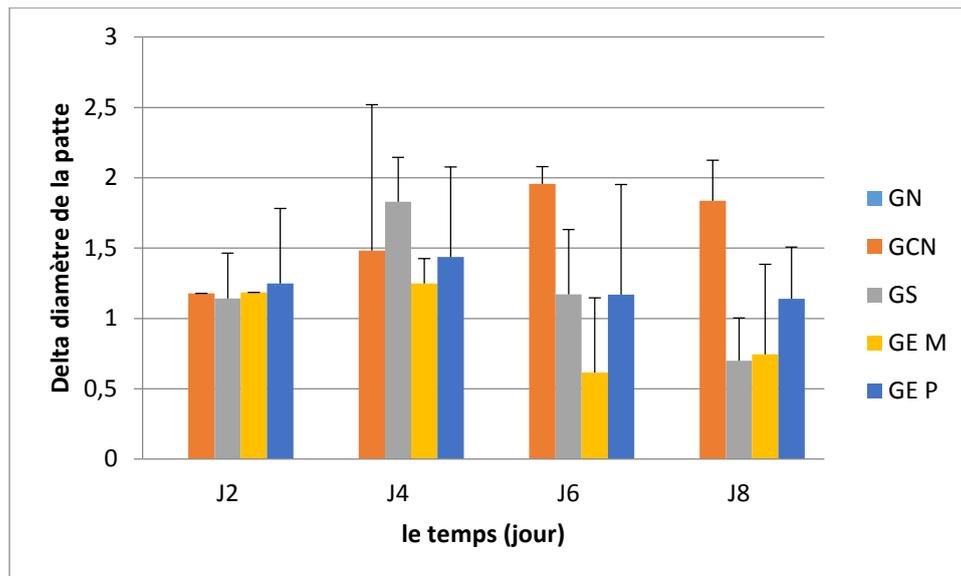


Figure 33 : L'effet de l'administration locale de l'œdème (ΔE) de la patte droite inflammée par le formaldéhyde en J2, J4, J6 et J8.

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (08) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ΔE : la différence de l'œdème entre j0 et j8 ; **GN** : groupe normal ; **GCN** : groupe contrôle non traité ; **GE M** : groupe expérimentale Miel ; **GE P** : groupe expérimental Pollen.

II.4 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 J4 ($p > 0,05$) et une inhibition significative à J8. En effet, cette activité atteint 4,47% au 4^{ème} jour de l'expérimentation et 47,45% au 8^{ème} jour.

Ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que le miel appliqué localement exerce une inhibition hautement significative ($P < 0,01$) de l'augmentation du diamètre des pattes des souris qui a atteint 29,47% et 64,12% à J4 et J8 respectivement.

L'inhibition maximale (%) de l'augmentation du diamètre des pattes des souris à la fin de l'expérience a été enregistrée dans le groupe traité par miel (groupe GE M).

Tableau 04: L'effet du (miel-pollen) sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le formaldéhyde chez la souris en J4 et J8.

Groupe	Traitement	Dose et mode d'administration	Pourcentages d'inhibition (%inh) de l'œdème (%)	
			J4	J8
GN (Normal)	/	/	--	--
GCN (Contrôle non traité)	/	/	00	00
GE P (Expérimental Pollen)	Pollen	2.5 mg/souris locale	4,47	47,45
GE (Expérimental Miel)	miel	2.5 mg/souris locale	29,47	64,12

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (04) souris par groupe
 La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

II.5 Poids des pattes

Les changements du poids des pattes à la fin de l'expérience (figure *****) 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 miel et la plante pollen par le traitement de référence en application cutanée ont révélé une diminution significative du poids des pattes par rapport au groupe contrôle non traité

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

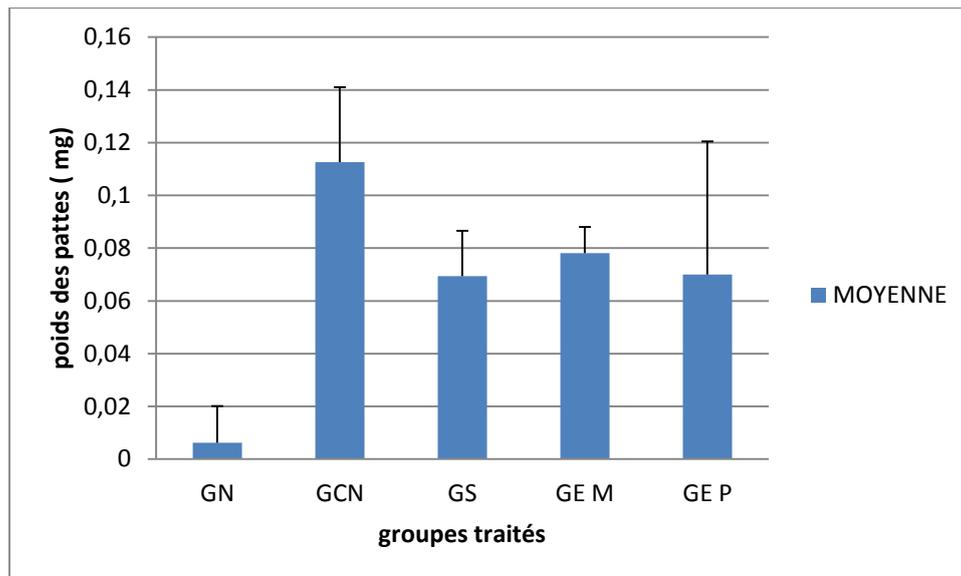


Figure 34 : L'effet de (Miel-Pollen) sur le poids des pattes droites inflammées à la fin de l'expérience (J8).

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (08) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

2. Résultats oreilles

Les signes de l'inflammation sont apparus chez tous les groupes qui ont subi l'injection de xylène après quelques minutes, ces signes ont atteint leur niveau maximal 20-25min suivant l'injection.

Les symptômes comportent une rougeur et un gonflement, et ces signes étaient plus importants chez le groupe contrôle (non traité) comme le montre (**la figure 35**).

L'observation visuelle a montré clairement une douleur traduite par une hyperactivité et des démangeaisons chez tous les groupes de souris juste après l'injection du xylène, aussi il a été clair que les groupes Expérimentaux (GE M1.2 et GE P1.2) ont présenté des signes modérés par rapport au groupe contrôle non traité.

(**La figure 35**) représente le poids de l'oreille œdémateuse par rapport à l'oreille normale chez tous les groupes expérimentaux, en effet, l'application locale de l'agent irritant (xylène) a provoqué une augmentation du poids de l'oreille inflammée en comparant avec groupe normale.

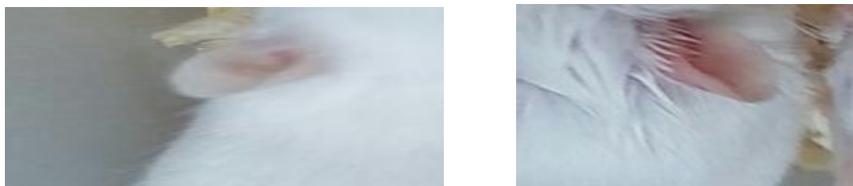


Figure35 : Représentation photographique de l'oreille droite (œdémateuse) des souris dans le modèle d'inflammation induite par le xylène

(La figure 36) montre l'effet thérapeutique du xylène anti-inflammatoire standard (pollen de miel), l'effet thérapeutique du miel de 100 mg/Kg et la dose d'effet thérapeutique du pollen de 100 mg/Kg respectivement. Les résultats ont montré l'efficacité d'une dose thérapeutique de miel pour réduire la taille de l'œdème. En effet, l'administration topique de doses de miel a montré une plus grande activité par rapport à l'administration du traitement de référence.

Sur les six lots prétraités avec l'extrait (miel) et le standard, la réduction de l'œdème de l'oreille, exprimée comme la différence entre les diamètres des **oreilles** (enflammées et non enflammées), n'était pas uniforme, de sorte que cette réduction était plus importante dans le groupe de traitement avec du miel.

Les données de (la figure 36) montrent également que l'utilisation du (Miel) a une activité anti-œdémateuse dans le groupe expérimental miel 2 (GE M1) comparable à celle du groupe expérimentale miel 2 (GE M2)

Ses données montrent aussi qu'avec l'utilisation local du pollen dans les groupes expérimentaux (GE P1- GE P2) n'a pas marqué une activité anti-œdémateuse

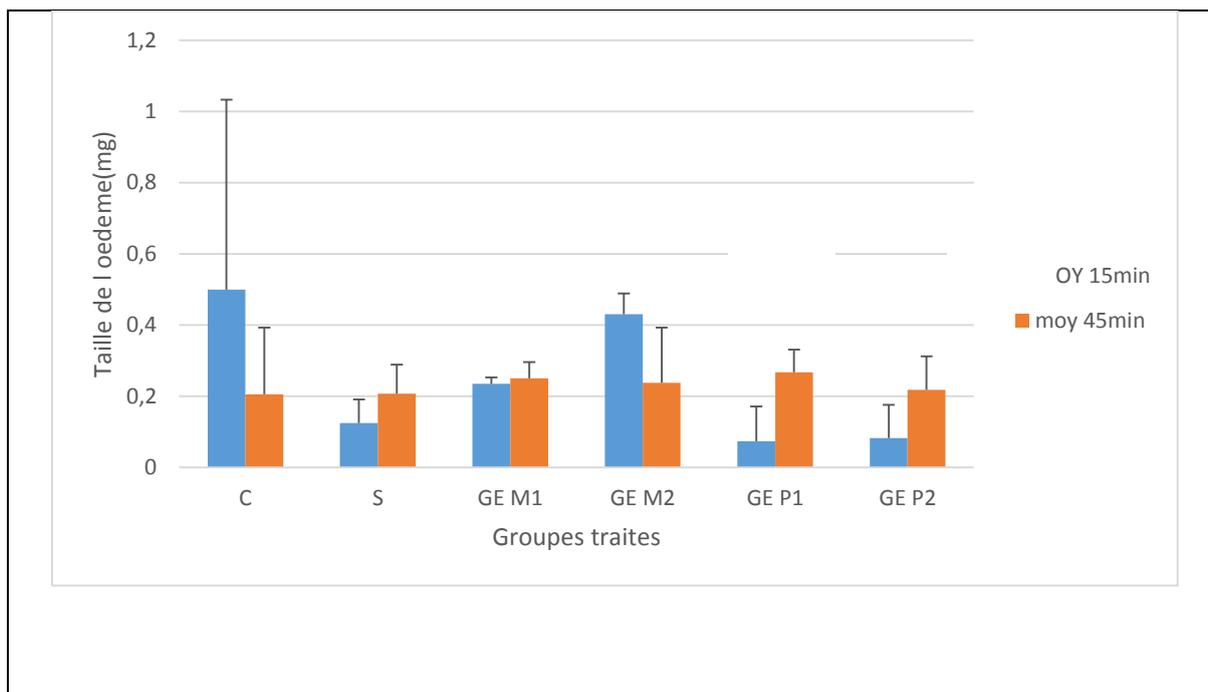


Figure36 : Effet de l'administration local du (miel pollen) sur l'œdème induit par le xylène

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de six (08) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

C : groupe contrôle non traité ; **S** : groupe standard ; **GE M1** : groupe expérimental I traité par le miel ; **GE M2** : groupe expérimental 2 traité par le miel ; **GE P1** : groupe expérimental pollen 1 ; **GE P2** : groupe expérimental pollen 2

L'effet protecteur de l'extrait brut de miel était significativement différent de celui du pollen. Aux doses utilisées (100, 100 mg/Kg), l'extrait a un effet inhibiteur plus puissant que le pollen. L'effet protecteur de l'extrait brut de miel était significativement différent de celui du pollen. Aux doses utilisées (100, 100 mg/Kg), l'extrait a un effet inhibiteur plus puissant que le pollen

Chez le groupe standard traité par voie local une inhibition non significative de l'augmentation de la taille de l'oreille des souris a été remarquée

Par contre, ces valeurs du pourcentage d'inhibition montrent que l'extrait brut du pollen administré localement à la dose 100 et 100 mg/Kg avant l'induction de l'œdème exerce une

inhibition hautement significative ($P < 0.01$) qui a atteint 37.15 et 49,52%, respectivement (**figure37**)

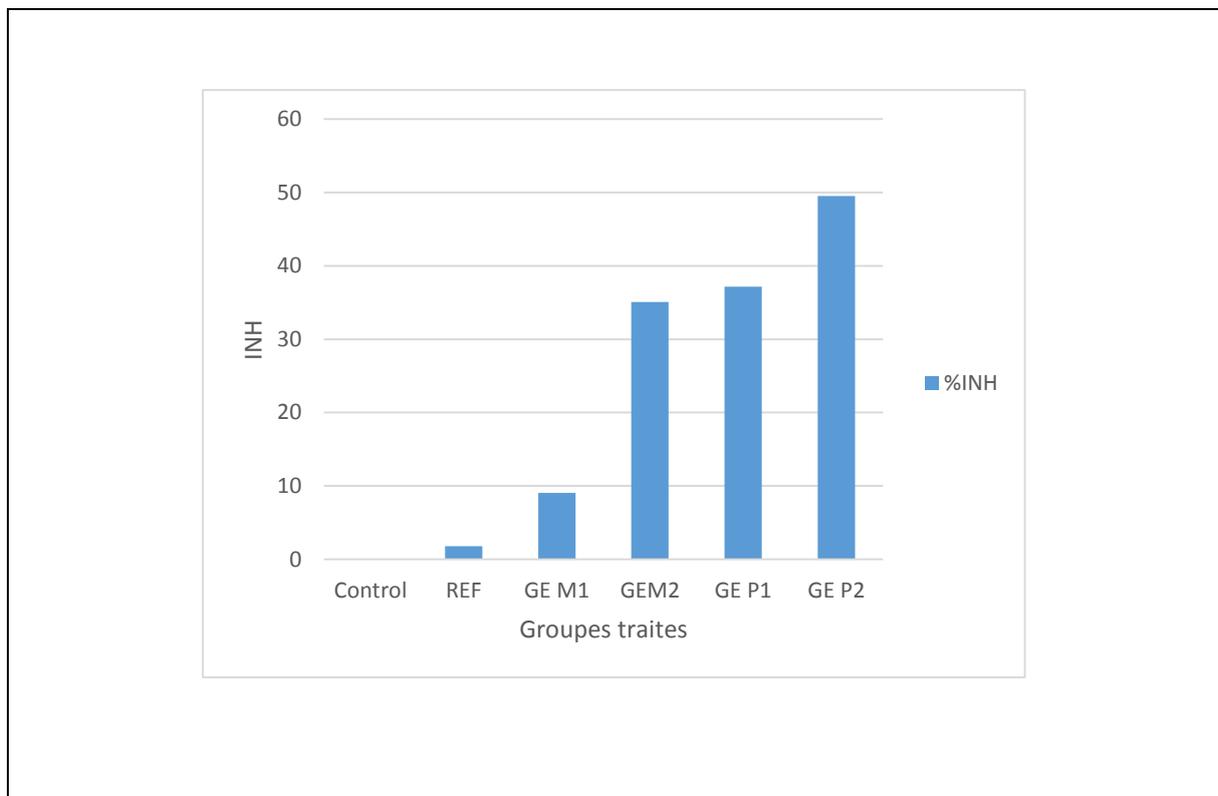


Figure37 : Effet de l'administration orale de la graisse de la bosse de dromadaire sur le pourcentage d'inhibition de l'œdème induit par le xylène

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de six (6) souris par groupe. La différence significative par rapport au groupe contrôle est présentée comme suit : * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Control : groupe contrôle non traité ; **REF** : groupe standard traité par Diclofénac sodique (100mg/Kg par voie orale) ; **GE M1** : groupe expérimental I traité par Le miel ; **GE M2** : groupe expérimental 2 traité par le pollen ; **GE P1** : groupe expérimental 1 traite par le pollen
GE P2 : groupe expérimental 2 traite par le pollen

La plus grande inhibition de l'augmentation de la taille de l'œdème chez les souris (49,49 %) a été enregistrée dans le groupe traité au pollen, exerçant ainsi une activité dose-indépendante.

2. Discussion

2.1. Les pattes

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs et cause des effets délétères (**Iwalewa et al., 2007 ; Medzhitov, 2010**).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques prescrit pour leur effets anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique (**Perlemuter et al., 2011**).

Dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (**Das et al., 2010**).

Les laboratoires cherchent à réduire ces effets secondaires en développant des procédés de plus en plus courants qui utilisent des extraits et des principes actifs d'origine végétale ou animale.

La présence d'acide dans la lumière de l'estomac contribue à la pathogénèse des ulcères et des saignements induits par les AINS, en altérant le processus de réparation, en interférant avec l'hémostase et en inactivant plusieurs facteurs de croissance qui sont importants dans la défense et la réparation des muqueuses (**Wallace, 2000**).

Notre étude utilise un modèle expérimental de souris présentant une inflammation de la patte induite par le formol, pour évaluer les effets anti-œdémateux et anti-inflammatoires d'une préparation à base de miel et de pollen.

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

En effet, l'injection du formaldéhyde provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques responsables du processus inflammatoire. Cette réponse inflammatoire induite est biphasique dont la phase initiale (≈ 1 heure) est due à la libération de l'histamine et de la sérotonine, la bradykinine est libérée au cours de la deuxième phase (1,5–3 heures), et la biosynthèse des prostaglandines intervient après la troisième heure (**Reanmogkol et al., 2009**).

Ces médiateurs augmentent la perméabilité vasculaire. En conséquence, l'exsudat s'échappe de la circulation sanguine vers l'espace interstitiel, cet exsudat est la cause de l'œdème localisé et la sensation de la douleur (**Mansour, 2015**).

Pour évaluer l'effet anti-inflammatoire, nous avons utilisé le test d'inhibition de l'œdème de la patte postérieure droite de souris induit par le formol. Nous avons observé que le miel et le pollen avaient une activité anti-inflammatoire puissante, comparable à celle des anti-inflammatoires de référence tels que le diclofénac sodique. Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études qui ont montré que l'activité anti-inflammatoire de ces extraits peut être expliquée en partie par la présence de molécules bioactives.

L'étude a révélé que le poids de l'œdème chez le groupe témoin non traité (ayant reçu uniquement le formol) a été réduit chez les groupes ayant reçu du diclofénac et la préparation à base de mie.

Le miel est un produit naturel, ne présentant à priori que peu ou pas d'effets indésirables. De plus, il existerait un bénéfice potentiel en terme de coût concernant les économies de santé si certaines propriétés étaient clairement démontrées (sirops antitussifs, pansements, traitement des troubles métaboliques). (**Balas,2015**)

On observe cliniquement que lors de l'application du miel sur les plaies, il se produit une diminution visible de l'inflammation avec réduction de l'œdème et des exsudats. La douleur, une autre composante de l'inflammation peut aussi être atténuée par le miel. (**Molan et al ., 2001**).

Une étude histologique sur des biopsies de blessures d'animaux sans infection impliquée montre qu'il y a moins de leucocytes associés à l'inflammation du tissu lors de l'application de miel : ce n'est donc pas une résultante secondaire de l'action antibactérienne (qui élimine l'inflammation générée par les bactéries), mais bien un effet anti-inflammatoire direct du miel. (**Bittman et al.,2010**)

L'action anti-inflammatoire du miel joue un rôle thérapeutique important. L'inflammation peut devenir délétère et empêcher la guérison lorsqu'elle est excessive et prolongée, surtout avec la production de radicaux libres dans les tissus. Même si les antioxydants n'agissent pas directement sur l'inflammation, ils éliminent les radicaux libres et évitent leurs effets néfastes. (**Bergman et al.,1983**)

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**).

Ces effets anti-inflammatoires ont été confirmés lors de tests cliniques dans le cas d'hypertrophie bénigne de la prostate. Ils consistaient en une supplémentation en pollen polyfloral pendant 12 semaines contre un placebo. Les symptômes dus à l'inflammation de la prostate ont significativement régressé chez le groupe ayant reçu du pollen(**Rzepecka-Stojko *et al.*, 2015**).

D'après nos résultats, il semblerait que le miel et le pollen inhibent les médiateurs de l'inflammation, en particulier la production de prostaglandines, tout comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (tels que l'acide acétylsalicylique, l'indométacine et le diclofénac), des médicaments de référence."

Le miel a été étudié pour ses propriétés thérapeutiques dans de nombreuses études. Les résultats ont montré que le miel peut être efficace pour traiter les brûlures, les plaies, les infections et même certaines maladies chroniques telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires. Cependant, il est important de noter que ces études sont encore en cours et que le miel ne doit pas être utilisé comme substitut aux traitements médicaux traditionnels.

2.2. Les oreilles

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères. La réaction inflammatoire dépasse parfois ses objectifs et cause des effets délétères (**Iwalewa *et al.*, 2007 ; Medzhitov, 2010**).

La 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, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (**Das *et al.*, 2010**).

Dans le but de minimiser ces effets secondaires, les laboratoires développent de plus en plus de procédés mettant en œuvre des extraits et des principes actifs d'origine végétale ou animale.

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

Au cours du suivi des différents lots utilisés dans cette expérience, et après l'injection du xylène au niveau de l'oreille droite des souris, on a noté une augmentation du poids de l'oreille chez tous les lots. Cependant, cette augmentation du volume chez le groupe témoin (contrôle) a été plus importante que les groupes traités. Ce qui prouve bien que le xylène comme agent irritant a induit une accumulation de liquide conduisant à la formation d'un œdème qui est caractéristique de l'inflammation aiguë. L'épaisseur de l'œdème atteint son maximum 20 à 30 minutes après l'application du xylène, et le traitement soit à base de la graisse de la bosse de chameau ou par l'antiinflammatoire standard a diminué cet œdème.

L'application topique de xylène induit une réaction inflammatoire aiguë caractérisée par une vasodilatation, infiltration des leucocytes polynucléaires dans les tissus et la formation de l'œdème. Également, l'application de xylène favorise une augmentation de l'activité de la phospholipase A2 (PLA2). La PLA2 catalyse l'hydrolyse des phospholipides membranaires en acide arachidonique, ce dernier est impliqué dans la synthèse des prostaglandines et leucotriènes, ce qui constitue la première étape dans la réaction inflammatoire.

Également, le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaïcine qui suite à une stimulation, libèrent un nombre de médiateurs qui peuvent initier la réaction inflammatoire **(Rotelli *et al.*, 2003)**.

Le Diclofenac, anti-inflammatoire non stéroïdien, a été aussi testé dans l'étude et a démontré son potentiel antiinflammatoire à 100mg/Kg. Ce médicament possède des propriétés analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Cette dernière est liée à son 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)**.

Dans la présente étude, nous avons constaté que miel et pollen ont pu jouer un rôle crucial dans la baisse du poids de l'œdème, soit par l'élévation du pourcentage d'inhibition ou par l'atténuation des symptômes et signes inflammatoires.

Une étude histologique sur des biopsies de blessures d'animaux sans infection impliquée montre qu'il y a moins de leucocytes associés à l'inflammation du tissu lors de l'application de miel : ce n'est donc pas une résultante secondaire de l'action antibactérienne (qui élimine l'inflammation générée par les bactéries), mais bien un effet anti-inflammatoire direct du miel. **(Bittman *et al.*,2010).**

L'effet préventif du miel est un sujet de recherche qui étudie les propriétés du miel pour prévenir certaines maladies ou infections. Le miel est connu pour ses propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires, et peut être utilisé pour traiter diverses affections telles que les brûlures, les plaies et les infections. Cependant, il est important de noter que les études sur l'effet préventif du miel sont encore en cours et qu'il n'est pas recommandé de remplacer les traitements médicaux traditionnels par des remèdes à base de miel.

Conclusion

Cette étude réalisée sur l'effet anti inflammatoire miel et pollen constituant une activité anti inflammatoire puissante.

Notre étude a permis la mise en évidence de l'effet thérapeutique de produit de la ruche et son utilisation sur les souris

D'après les recherches menées sur l'ulcère gastrique et l'inflammation, il est clair que l'inflammation de la muqueuse gastrique est un facteur important dans le développement de l'ulcère gastrique. Les traitements actuels visent à réduire l'inflammation de la muqueuse gastrique afin de prévenir les ulcères gastriques.

Cependant, il est important de noter que les causes de l'ulcère gastrique peuvent varier d'une personne à l'autre, et qu'un traitement personnalisé est nécessaire pour chaque patient. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la relation entre l'ulcère gastrique et l'inflammation, ainsi que pour développer des traitements plus efficaces pour cette maladie.

Références Bibliographique

- **Adoue S. (2016).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méridionale des Aurès. 50.
- **Afrit N. (2022).** Etudes bibliographique sur les ulcères gastriques chez les animaux. *Thèse de doctorat vétérinaire* : 27-52.
- **Ahmad I., Qureshi T A., Sadique U., Khan S A., Ahmed S., Rehman Z U., Mushtaq M (2013).** Hematological effects of diclofenac sodium in goat. *The Journal of Animal and Plant Sciences*, (23) 103-107.
- **Armitage JA., Taylor P D., 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 potentialantidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1) : 15-22.
- **Bazin T., Lamarque D. (2018).** La sécrétion acide : régulation, applications en clinique,actualités. *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive*, 25(4) : 342-353.
- **Benia H., Marine Z. (2006).** L'ulcère gastrique. *Mémoire des études supérieures en biochimie, Algérie* : 12-16.
- **Benzid AS., Belghlib N. (2020).** Etudes bibliographique sur les ulcères gastriques d'originebactérienne. *Thèse obtenu écologie et enivrement* : 1.
- **Bessède E. (2012).** Etude des mécanismes de la carcinogénèse gastrique induite par Helicobacter pylori impliquant la transition épithélio-mésenchymateuse. *Thèse de doctorat en Microbiologie Immunologie* : 20-24.
- **Bonaz B., Bazin T., Pellissier S (2018).** The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci* : 12.
- **Chaussat, A G, & amp; Neiter D. (2014, April).** Le sarrasin à l'épreuve du mauvais temps (XVIIIe et XIXe siècles). In *L'alimentation et le temps qu'il fait. Essen und Wetter-Food and Weather* : 205.

- **Claeys D., Faller G., Appelmelk BJ. (1998).** The gastric H⁺, K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology* ; 115 : 340-347.
- **Fantodji A. (2014).** Comparaison des caractéristiques physico-chimiques des miels frais et âgés récoltés dans le rucher de l'arboretum de l'École Supérieure Agronomique de Yamoussoukro en Côte d'Ivoire. *Bulletin de la Recherche Agronomique du Bénin*, 76 : 23-29.
- **Fratellone PM., Tsimis F., Fratellone G. (2016).** Apitherapy products for medicinal use. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 22(12) : 1020-1022.
- **Ghaderi R., Afshar M., Akhbarie H., Golalipour M J., Ghaderi R., et al. (2010).** Comparison of the efficacy of honey and animal oil in accelerating healing of full thickness wound of mice skin. *The International Journal of Morphology* , 28(1), 193-198.
- **Ghaderi R., et Afshar M. (2015).** Topical application of honey for treatment of skin wound in mice. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 29(4): 185-188.
- **Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine T., Tchiakpé L. et al. (2000).** Traitement de l'ulcère gastro-duodéal. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* : 1065.
- **Hunt RH., Camilleri M., Crowe SE. et al. (2015).** The stomach in health and disease. 64:1650-1668.
- **Hussein SZ., Makpol S., Mohd Yusof YA. (2012).** Gelam honey inhibits the production of proinflammatory mediators NO, PGE₂, TNF- α , and IL-6 in carrageenan-induced acute paw edema in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, no pages.
- **Iritie BM., Wandan EN., Yapi, YM., Bodji NC., Mensah GA., et al. (2016).** Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. 65 : 749-56.
- **Jones R. (2009).** Honey and healing through the ages. *Journal of ApiProduct and Api Medical Science*, 1(1): 1-5.
- **Kirkia CS. (1996).** Médicaments de l'appareil digestif dans Guide de chimie Thérapeutique. *Ellipses, Paris* : 576.

- **Kodjoh N. (2014).** Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie Centre National Hospitalier et Développement et santé. 55.
- **Kopelman PG. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature*, 404 (6778) : 635-643.
- **Labayle D., Talbert M., Willoquet G. (2001).** Guide de Pharmacologie, partie II, III, IV. *Hépatogastro-entérologie*. 4 : 1820.
- **Li Q., Sun M., Wan Z., Liang J., Betti M., et al. (2019).** Bee pollen extracts modulate serum metabolism in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice with anti-inflammatory effects. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(28), 7855-7868.
- **Marguet C. (1992).** Etude de prévalence des ulcères gastriques chez le cheval. *Marketing/Ellipses* : 310-318.
- **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.
- **Matallah N., Dalil Z (2020).** Etudes bibliographique sur Cancer de l'estomac . *Thèse de médecine* : 20.
- **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.
- **Moulin M., Coquerel A. (2002).** Pharmacologie. *Elsevier-Masson* ; 2 : 845.
- **N'dir 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.
- **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.

- **Oueldelhachemi S. (2012).** Ulcère gastro-duodéal: Prise en charge thérapeutique et Accompagnement à l'officine. *Thèse de Doctorat en pharmacie, Maroc* :134.
- **Perlemuter G., Perlemuter L., Pitard L., et Quevauvilliers J. (2011).** Anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Pharmacologie et thérapeutiques (Elsevier Masson)* : 133-134.
- **Puig M N., Castaño S M., Ferreiro R M., Clara M V., 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.
- **Rahmani S., Belboukhari N., Cheriti., et al (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.
- **Rezaei N., Eftekhari MH., Tanideh N., Mokhtari M., Bagheri Z(2019).** Comparison of antioxidant and anti-inflammatory effects of honey and spirulina platensis with sulfasalazine and mesalazine on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Galen Medical Journal*, 8 : 1095.
- **Rielle JC. (2015).** Etudes bibliographique sur les ulcères gastriques chez les animaux. *Thèse de doctorat vétérinaire* : 28.
- **Robinson K., and Atherton JC. (2021).** The Spectrum of Helicobacter-Mediated Diseases. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* ; 16 : 123-144.
- **Rotelli EA., Guardia T., Juarez A O ., et al. (2003).** Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research* 48 (6) ;; 601–606.
- **Rzpecka-Stojko A., Stojko J., Kurek-Géorecka A., et al. (2015).** Polyphenolls from Bee Pollen : structure, absorption, metabolism and biological activity. *Molecules*, 20(12):21732-49.
- **Sadoudi B., Kellil A. (2022).** Etude épidémiologique et histopathologie des pathologies gastrique dues à *Helicobacter-pylore*. *Thèse de Master en Immunologie et Maladie Infectieuse* :4-5.

- **Sakmeche C., Azzouz F. (2016).** Effet protecteur du lait de chamelle et de la caroube sur l'ulcère gastrique induit par l'indométacine chez le rat Wistar. Thèse de Master en biologie : Nutrition et Santé, Algérie : 3-16.
- **Schubert ML., Peura DA. (2008).** Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* ; 134 : 1842-1860.
- **Sledzianowski JF., Fourtanier G., Suc B. (2007).** Traitement chirurgical des ulcères gastroduodénaux non compliqués. *Acta Chir Iugosl* ; 54(1): 51-62.
- **Smith VC., Dhatt N., Buchan AM. (2001).** The innervation of the human antro-pyloric region: Organization and composition. *Can J Physiol Pharmacol* ; 79 : 905-918.
- **Sokic MA., Krstis M., Popovic A., Mijalcovic N., Djuranovic S. et al. (2007).** Role of Helicobacter pylori infection and use of NSAIDS in the ethiopathogenesis of upper gastrointestinal bleeding. *Acta Chir Iugosl* ; 54(1):51-62.
- **Thiébaux I., Demange C. (2001).** Les traitements d'éradication de Helicobacter pylori Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). *Publication bimestrielle, XXII* : 5.
- **Tohamy A A., Abdella E M., Ahmed R R., Ahmed Y K (2014).** Assessment of anti-mutagenic, anti-histopathologic and antioxidant capacities of Egyptian bee pollen and propolisextracts. *Cytotechnology*, 66, 283-297.
- **Trogrlić Z., Van Der Jagt M., Bakker J., et al. (2015).** A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*, 19(1):157.
- **Vallot T., Vatie J., Carella G., Pospai D. (1995).** Médicaments utilisés dans les affectionsgastroduodénales. *Encycl Med Chir (Elsevier)* : 25-510
- **Varpe S S., Juvekar A R., Bidikar M P., Juvekar P R (2012).** Evaluation of anti-inflammatory activity of Typha angustifolia pollen grains extracts in experimental animals. *Indian journal of pharmacology*, 44(6), 788.
- **Wallace JL. (2000).** How do NSAIDs cause ulcer disease?. *Clinical Gastroenterology* ; 14(1) : 147-159.

- **Webb J., Pain B., Bittman S., Morgan J., (2010).** The impacts of manure application methods on emissions of ammonia, nitrous oxide and on crop response. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 137(1-2): 39-46.
- **Wiert M. (2015).** Prescription en milieu hospitalier des inhibiteurs de la pompe à protons : atort ou à raison : 98.
- **Wichtl M., et Anton R. (2003).** Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. *Tec et Doc et EMI* : 692.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. *Thèse de doctorat d'Etat en Physiologie animale Algérie* : 33-34.
- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., Hamdi R. Heikal O. (2008).** Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in Algeria people. *Bulletin of the National Research Centre, Cairo, Egypte*, 33(5): 481-493

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

Un ulcère gastrique ou duodéal est une plaie qui se forme sur la paroi interne de l'estomac ou du duodénum. De tous les ulcères, celui de l'estomac est celui qui pose le plus de problèmes de complications.

Ce travail repose sur une étude expérimentale dont le but est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base du pollen et du miel, l'effet anti-inflammatoire a été étudié sur un modèle murin d'inflammation chronique *in vivo* consistant à appliquer localement la préparation et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofénac) pendant une période de 8 jours pour les pattes et 4 jours pour les oreilles.

Le premier modèle d'inflammation chronique utilisé impliquait l'induction d'arthrite dans la patte de souris par le formaldéhyde. Nos résultats ont montré que la pommade cutanée au miel et au pollen inhibait l'œdème de la patte induit par le formaldéhyde.

Le deuxième modèle d'inflammation chronique utilisé impliquait l'induction d'arthrite dans l'oreille de souris par le xylène. Nos résultats ont montré que la pommade cutanée au miel et au pollen inhibait l'œdème d'oreille induit par le xylène.

Nos résultats montrent que l'onguent à base du pollen et du miel appliqué par voie cutanée inhibe l'œdème de la patte induite par formaldéhyde et de l'oreille induite par xylène.

De plus, l'étude a pu montrer que les groupes traités par cette préparation ont présenté des signes modérés par rapport au groupe non traité et cet effet est révélé par la diminution de la taille de l'œdème, et l'augmentation du pourcentage d'inhibition, l'aliment.

En conclusion, cette préparation d'origine végétale et animale possède un effet anti-inflammatoire et anti-œdémateux sur l'inflammation chronique, ces résultats préliminaires constituent une base scientifique qui justifie l'indication thérapeutique traditionnelle de ces produits.

Mots clés : Ulcère gastrique, *Helicobacter pylori*, estomac, infection, miel, pollen et antibiotiques.

Abstract

A gastric or duodenal ulcer is a wound that forms on the inner wall of the stomach or duodenum. Of all the ulcers, that of the stomach is the one that poses the most problems of complications.

This work is based on an experimental study whose purpose is to evaluate the anti-inflammatory activity of an ointment prepared on the basis of pollen and honey, the anti-inflammatory effect was studied on a mouse model of chronic inflammation *in vivo* consisting in locally applying the preparation and the reference anti-inflammatory treatment (Diclofenac) for a period of 8 days for the paws and 4 days for the ears.

The first chronic inflammation model used involved the induction of arthritis in the mouse paw by formaldehyde. Our results showed that the cutaneous ointment with honey and pollen inhibited the oedema of the paw induced by formaldehyde.

The second chronic inflammation model used involved the induction of arthritis in the mouse ear by xylene. Our results showed that the cutaneous ointment with honey and pollen inhibited the ear oedema induced by xylene.

Our results show that the ointment based on pollen and honey applied by the cutaneous route inhibits the oedema of the paw induced by formaldehyde and of the ear induced by xylene.

In addition, the study was able to show that the groups treated with this preparation showed moderate signs compared to the untreated group and this effect is revealed by the decrease in the size of the oedema, and the increase in the percentage of inhibition, the food .

In conclusion, this preparation of plant and animal origin has an anti-inflammatory and anti-oedematous effect on chronic inflammation; these preliminary results constitute a scientific basis that justifies the traditional therapeutic indication of these products.

Key words: Gastric ulcer, *Helicobacter pylori*, stomach, infection, honey, pollen and antibiotics.

ملخص

قرحة المعدة أو الاثني عشر هي جرح يتشكل على الجدار الداخلي للمعدة أو الاثني عشر. من بين جميع القرحة ، فإن قرحة المعدة هي التي تسبب معظم مشاكل المضاعفات.

يعتمد هذا العمل على دراسة تجريبية تهدف إلى تقييم النشاط المضاد للالتهابات لمرهم محضر على أساس حبوب الطلع والعسل ، وقد تمت دراسة التأثير المضاد للالتهابات على نموذج فئران للالتهاب المزمن في الجسم الحي يتكون من تطبيق المستحضر محليا والعلاج المرجعي المضاد للالتهابات (ديكلوفيناك) لمدة 8 أيام للأقدام و 4 أيام للأذنين.

تضمن أول نموذج للالتهاب المزمن المستخدم تحريض الإلتهاب في قدم الفأر بواسطة الفورمالديهايد. أظهرت نتائجنا أن المرهم الجلدي مع حبوب اللقاح والعسل يثبط إنتفاخ القدم الناجم عن الفورمالديهايد.

تضمن نموذج الالتهاب المزمن الثاني المستخدم تحريض الإلتهاب في أذن الفأر بواسطة الزيلين. أظهرت نتائجنا أن المرهم الجلدي مع حبوب اللقاح و العسل يثبط وذمة الأذن التي يسببها الزيلين.

تظهر نتائجنا أن المرهم الذي يعتمد على الشمع والعسل المطبق عن طريق الجلد يمنع إنتفاخ القدم الناتجة عن الفورمالديهايد والأذن الناتجة عن الكزيلان.

بالإضافة إلى ذلك ، تمكنت الدراسة من إظهار أن المجموعات التي عولجت بهذا المستحضر أظهرت علامات معتدلة مقارنة بالمجموعة غير المعالجة ويتضح هذا التأثير من خلال انخفاض حجم الإنتفاخ ، وزيادة نسبة التثبيط ، الطعام.

في الختام ، هذا المستحضر من أصل نباتي وحيواني له تأثير مضاد للالتهابات ومضاد الإنتفاخ على الالتهاب المزمن ، وتشكل هذه النتائج الأولية أساسا علميا يبرر الإشارة العلاجية التقليدية لهذه المنتجات.

الكلمات المفتاحية: قرحة المعدة ، هيليكوباكتر بيلوري ، المعدة ، العدوى ، العسل ، حبوب اللقاح والمضادات الحيوية.

Année universitaire : 2022-2023

**Présenté par : Semmadi Sourar
Guedda Sirina Nourhane**

Ulcère gastrique : Etude comparative de l'effet anti-inflammatoire du miel et du pollen sur deux modèles d'inflammations induites chez des souris *Mus musculus*

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

Un ulcère gastrique ou duodéal est une plaie qui se forme sur la paroi interne de l'estomac ou du duodénum. De tous les ulcères, celui de l'estomac est celui qui pose le plus de problèmes de complications.

Ce travail repose sur une étude expérimentale dont le but est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire d'un onguent préparé à base du pollen et du miel, l'effet anti-inflammatoire a été étudié sur un modèle murin d'inflammation chronique *in vivo* consistant à appliquer localement la préparation et le traitement anti-inflammatoire de référence (Diclofénac) pendant une période de 8 jours pour les pattes et 4 jours pour les oreilles.

Le premier modèle d'inflammation chronique utilisé impliquait l'induction d'arthrite dans la patte de souris par le formaldéhyde. Nos résultats ont montré que la pommade cutanée au miel et au pollen inhibait l'œdème de la patte induit par le formaldéhyde.

Le deuxième modèle d'inflammation chronique utilisé impliquait l'induction d'arthrite dans l'oreille de souris par le xylène. Nos résultats ont montré que la pommade cutanée au miel et au pollen inhibait l'œdème d'oreille induit par le xylène.

Nos résultats montrent que l'onguent à base du pollen et du miel appliqué par voie cutanée inhibe l'œdème de la patte induite par formaldéhyde et de l'oreille induite par xylène.

De plus, l'étude a pu montrer que les groupes traités par cette préparation ont présenté des signes modérés par rapport au groupe non traité et cet effet est révélé par la diminution de la taille de l'œdème, et l'augmentation du pourcentage d'inhibition, l'aliment.

En conclusion, cette préparation d'origine végétale et animale possède un effet anti-inflammatoire et anti-œdémateux sur l'inflammation chronique, ces résultats préliminaires constituent une base scientifique qui justifie l'indication thérapeutique traditionnelle de ces produits.

Mots-clefs : Ulcère gastrique, Helicobacter pylori, Estomac, Infection, Endoscopie, Antibiotiques.

Laboratoire de recherche : Animalerie du Université Des Frères Mentouri Constantine-1.

Président du jury : ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadrante : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur : MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).