

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEGNEMENT SUPERIEURE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة 20 اوت 1955-سكيكدة
UNIVERSITE 20 AOÛT 1955-SKIKDA



Faculté des sciences
Département des Science de la Nature et de la Vie
Mémoire Présenté en Vue de l'Option du Diplôme de Master
Filière : Science Biologique
Spécialité : Biochimie Appliqué

Intitulé

Les effets curatifs du venin d'abeille (*Apis mellifera intermissa*) sur le sodium iodoacetate induisant une arthrose inflammatoire chez les souris albinos (*swiss*) males (*mus musculus*)

Présenté par

- Boutata Rayane
- Rahmani Nada Elyassamine
- Satouh Ines
- Zerdia Selma

Membres de Jury :

- | | | |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------------|
| • Reggami Yacine | MCB Président | Université 20 août 1955- skikda |
| • Dahdouh Fouzi | MCA Directeur de mémoire | ENSET, Azzaba -skikda |
| • Bouzebda Abderrazak | MCB Examineur | Université 20 août 1955- skikda |

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

Avant de commencer nous remercions Allah le tout puissant et miséricordieux pour tous les bienfaits, La force et le courage qu'il nous a accordé durant notre formation ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Nous tenons en premier lieu à remercier notre encadrant Mr Dahdouh Fouzi pour son disponibilité et pour avoir nous orienter avec justesse tout au long de notre cheminement, son patience, ses encouragements et ses conseils.

Nous exprimons nos vifs remerciements à les membres de jury pour L'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'évaluer ce modeste travail. Également nos sincère remerciements à l'équipe d'animalerie de l'université Badji Mokhtar Annaba et surtout Dr Amira et Dr Houssein pour leurs aides, leurs patiences, leurs disponibilités et leurs humanismes.

Un grand remerciement à toute personne qui ont contribué a ce travail de près ou de loin

Dédicace 1

Au nom d'Allah le clément et le miséricordieux, Allah le tout puissant et le très haut.

*Je dédie cette mémoire avec beaucoup de respect, d'amour éternel, reconnaissance ,
remerciement et de gratitude infinie :*

*A MES PARENTS, pour les sacrifices , le soutien , et l'Amour qu' ils m'ont
fournis et surtout de la patience et la compréhension lesquelles ils m'ont traité
depuis mon enfance .*

Sans vous ma vie serait inutile et sans sens .

Que dieu vous procure santé et joie pour le restant de la vie , je vous aime profondément .

A mes chers adorables frères et sœurs.

A toute ma famille, qui porte le nom RAHMANI et LEZGHED.

*Je passe mes salutation a toute personne qui m'adonne un peu d'amour , un brin de
miel , que d'espérance , merci pour vous de prés et de loin.*

Nada Elyassamine

Dédicace 2

Et leur dernière revendication est que la louange soit à Dieu, Seigneur des deux mondes)

Louange à Dieu au début et à la fin, car aucun chemin ne se termine, aucun effort ne se termine et aucun effort n'est complet sans sa grâce.

Le voyage n'a pas été court et il ne devrait pas l'être. Le rêve n'était pas proche et le chemin n'était pas semé d'embûches, mais je l'ai fait et je l'ai réalisé.

Je dédie mes recherches de fin d'études avec amour : à mon moi fort, qui a enduré tous les pièges et l'I a achevé malgré les difficultés.

Je dédie cet humble souvenir : À la lumière de mes yeux, à l'ombre de mes pas et au bonheur de ma vie, ma mère, M'salawi Souraya, qui m'a apporté son soutien tout au long de mes années d'études. Pour ses sacrifices et son soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité. À mon père, Boutata Mokhtar, pour ses encouragements constants et son soutien moral dans les moments difficiles, qui ont été pour moi les meilleurs gages de réussite Vos prières m'ont été d'un grand soutien tout au long de ce long voyage.

À ceux qui ont dit à leur sujet :

(Nous renforcerons votre soutien à votre frère)

À celle qui a cru en moi et en mes capacités, ma sœur aînée Rym.

et à mon petit frère le plus proche Anis Marouan.

À ma chère et belle amie Fatima, ma compagne de voyage toutes ces années .

Rayane

Dédicace 3

Tous d'abord , je tiens à remercier DIEU De m'avoir donné la force et le courage

de mener à bien ce modeste travail.

Je Tiens à dédier cet humble travail à :

A ma tendre Nadia et mon très cher père Mokhtar

Mes sœurs Amira , Khawla , Oussama , wassim

A mon binômes : Nada , Rayen , Selma

A mes meilleurs amis : khouloud , Hadil , Warda

Je n'oublierai jamais mon superviseur, Dahdouh Fawzi, qui me remercie et

et me félicite d'avoir fait de ce projet avec un succès

A Tout ceux qui m'aiment et que j'aime.

Ines

Dédicace 4

*Dieu merci de m'avoir donné la capacité d'écrire tout de rêve et de bonheur de lever mes mains
Vers le ciel et de dire " ya kayoum "*

Avec tout mon amour éternel et avec l'intensité de mes émotions je dédie ce travail:

*À la chose la plus précieuse que j'ai, mon cher père **RJAD ZERDJA***

celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, rien ne peut exprimer

l'amour, l'estime, et le respect que j'ai pour toi , Je suis fière d'être ta fille. À

*la fleur et la lumière de mes yeux, ma chère mère **SAMJA ZERDJA:***

*Ta prière, ton sacrifice m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études, toujours
été la source de ma force pour affronter les différents obstacles.*

A ceux qui j'aime la vie avec eux

*Chère sœur : Chaima et Mes chers frères : **ABDERRAHMANE** et Mohammed Yasser*

Qu'est-ce que j'ai fait de bien pour mériter une sœurs et frère tels que vous!

A toute la chère famille :

*Les plus importants d'entre eux sont mon cher oncle Ismail et son épouse. Je les remercie
beaucoup de m'avoir soutenu malgré les circonstances que j'ai rencontrées. J'ai tout le respect
pour eux. Et à tous mes cousins Hadjar, Meryam, Djouhayna et ma chère Nihad, vous
avez rendu ma vie pleine de bonté, de bonheur et de tout soutien moral, et je la termine avec ma
chère tante Yassmina, je vous dis merci de votre soutien.*

Selma

Résumé

L'arthrose inflammatoire, caractérisée par une inflammation chronique des articulations, entraîne des changements notables dans les paramètres sanguins. Cette étude, alors, explore les effets bénéfiques du venin d'abeille (VB) sur le sodium iodoacetate (SI) induisant l'arthrose inflammatoire (SI). Les souris ont été divisées en trois groupes : un groupe témoin, un groupe traité avec (SI) pour induire l'arthrose, et un groupe traité avec SI suivi par un traitement par venin de l'abeille (VB). Les résultats montrent que le traitement par (SI) entraîne une augmentation significative du nombre de globules blancs (GB) et une diminution du nombre de globules rouges (GR), de l'hémoglobine (HB) et de l'hématocrite (Hct), et une élévation sérique du taux de protéine C réactive. Ces changements sont typiques de la réponse inflammatoire et de l'anémie associée à l'arthrose inflammatoire. Le traitement avec le venin d'abeille après l'induction de l'arthrose par (SI) modifie ces effets. The altération de ces paramètres a été supporté par l'observation macroscopique de genoux des souris ont développées l'arthrose inflammatoire, montrant des œdèmes et des rougeurs au niveau de genoux en comparaison avec ceux de témoins. D'autre part, le traitement des souris montrant l'arthrose inflammatoire a significativement amélioré les paramètres inflammatoires et également le l'aspect morphologique des genoux. En conclusion, le (VB) est peut être utilisée comme un agent thérapeutique efficace dans la maladie de l'arthrose.

Mots clés : *Venin d'abeille (VB), Arthrose inflammatoire, Sodiumiodoacetate (SI), Paramètres hématologiques,*

Abstract

Inflammatory osteoarthritis, characterized by chronic inflammation of the joints, leads to noticeable changes in blood parameters. This study, then, explores the beneficial effects of bee venom (BV) on sodium iodoacetate (SI) inducing inflammatory osteoarthritis (SI). The mice were divided into three groups: a control group, a group treated with (SI) to induce osteoarthritis, and a group treated with (SI) followed by bee venom (BV) treatment. The results show that (SI) treatment results in a significant increase in white blood cell (WBC) count and a decrease in red blood cell (RBC) count, hemoglobin (HB) and hematocrit (Hct), and an elevated serum C-reactive protein level. These changes are typical of the inflammatory response and anemia associated with inflammatory osteoarthritis. Treatment with bee venom after induction of osteoarthritis by (SI) modifies these effects. The alteration of these parameters was supported by the macroscopic observation of the knees of mice that developed inflammatory osteoarthritis, showing edema and redness in the knees in comparison with those of controls. On the other hand, the treatment of mice showing inflammatory osteoarthritis significantly improved the inflammatory parameters and also the morphological appearance of the knees. In conclusion, (BV) may be used as an effective therapeutic agent in osteoarthritis disease.

Key words: Bee venom (BV), Inflammatory osteoarthritis, Sodiumiodoacetate (SI), Hematological parameters, CRP.

الملخص

التهاب المفاصل الالتهابي، الذي يتميز بالتهاب مزمن في المفاصل، يؤدي إلى تغييرات ملحوظة في معايير الدم. تستكشف هذه الدراسة، إذن، الآثار المفيدة لسم النحل (VB) على يودوأسيتات الصوديوم (SI) الذي يسبب التهاب المفاصل الالتهابي.

تم تقسيم الفئران إلى ثلاثة مجموعات: مجموعة شاهدة، مجموعة عولجت بـ (SI) لتحفيز التهاب المفاصل، ومجموعة عولجت بـ SI تليها علاج بسم النحل. (VB) تظهر النتائج أن العلاج بـ (SI) يؤدي إلى زيادة كبيرة في عدد كريات الدم البيضاء (GB) وانخفاض في عدد كريات الدم الحمراء (GR) والهيموغلوبين (Hb) والهيماتوكريت (Hct)، وارتفاع في مستوى بروتين سي التفاعلي في المصل. هذه التغييرات نموذجية للاستجابة الالتهابية وفقر الدم المرتبط بالتهاب المفاصل الالتهابي. يغير العلاج بسم النحل بعد تحفيز التهاب المفاصل بواسطة (SI) هذه التأثيرات. تأيدت التغييرات في هذه المعايير بالملاحظة العينية لركب الفئران التي تطورت لديها التهاب المفاصل الالتهابي، حيث أظهرت وذمات واحمرارات في مستوى الركب بالمقارنة مع الفئران الضابطة. من ناحية أخرى، أدى علاج الفئران المصابة بالتهاب المفاصل الالتهابي إلى تحسين كبير في المعايير الالتهابية وكذلك في المظهر المورفولوجي للركب. في الختام، يمكن استخدام سم النحل (VB) كعامل علاجي فعال في مرض التهاب المفاصل.

الكلمات المفتاحية: سم النحل، التهاب المفاصل الالتهابي، يودوأسيتات الصوديوم (SI)، المعايير الدموية، بروتين C التفاعلي (CRP).

Liste des Figures

Figure 01 : Les changement pathologique dans l'arthrose.

Figure 02 : Les principaux sites d'apparition d'arthrose.

Figure 03 : La morphologie de l'abeille.

Figure 04 : Les produits de la ruche

Figure 05 : Les souris d'expérience utilisées pour la présente d'étude.

Figure 06 : L'animalerie de l'université Badji Mokhtar, Annaba.

Figure07 : Les ruches de l'abeille domestique, *Apis Mellifera* ,*Sahariensis* de la région de Boussaâda- M'esila.

Figure 08 : L'électro-stimulateur utilisé pour la récolte du venin d'abeille .

Figure 09 : La variation du taux de protéine C réactive chez les souris.

Figure 07 : L'aspect macroscopiques des genoux des souris chez les souris.

Liste des Tableaux

Tableau 1 : La classification systématique de l'abeille.

Tableau 2 : La classification de l'abeille (*Apis mellifera*).

Tableau3 : Les substances sèches de venin d'abeille.

Tableau 4 : La variation du poids corporel la consommation alimentaire et l'eau.

Tableau 5 :La variation des quelques paramètres hématologiques.

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Liste des figures

Liste de tableaux

Résumé

Introduction 1

CHAPITRE 1 : Synthèse bibliographique

1. L'ARTHROSE

1.1. La définition	5
1.2. La classification de l'arthrose.....	6
1.3. Les types de l'arthrose.....	6
1.3.1 L'arthrose de la hanche (Coxarthrose)	6
1.3.2 L'arthrose de genou (Gonarthrose).....	6
1.3.3 L'arthrose des doigt (Digitale)	6
1.3.4 L'arthrose de l'épaule (Omarthrose).....	6
2.3.4 L'arthrose du coude et du poignet.....	7
1.3.6 L'arthrose de la cheville.....	7
1.3.7 L'arthrose cervicale.....	7
1.4 Les causes et facteurs de risques	7
1.5 La localisation d'arthrose	9
1.6 L'évaluation Clinique.....	10
1.6.1 Le Diagnostique	10
1.6.1.1 L'examen clinique.....	10
1.6.1.2. L'analyse de sang	10
1.6.1.3 La radiologie.....	10
1.6.1.4La ponction articulaire.....	11
1.6.2 Les symptômes.....	11
1.6.3 Le Traitement	12

1.6.3.1	Non pharmacologique.....	12
1.6.3.2	Pharmacologique	12
1.6.3.3	La chirurgie.....	12
1.6.4	La prévention.....	13
2. Le venin d'abeille :		
1.	L'espèce de l'abeille.....	15
1.1.	La définition.....	15
1.2.	La classification.....	16
1.2.1	L'abeille mondiale et européenne	16
1.2.2	L'abeille Algérienne	16
1.3.	Les produits d'abeille.....	17
1.3.1	Le miel.....	17
1.3.2	La gelée royale	17
1.3.3	La propolis.....	17
1.3.4	La cire	17
1.3.5	Le pollen	17
1.3.6	Le venin	18
2.	Le venin d'abeille.....	18
2.1.	La définition du venin d'abeille.....	18
2.2.	La composition de venin d'abeille.....	19
2.3.	Les propriétés biologiques et médicales.....	20

CHAPITRE 2 : Matériels et Méthodes

1. Matériels

1.1.	Le matériel biologique.....	22
1.2	Le produit chimique.....	22
1.3.	Le produit naturel	23

2. Méthodes

2.1. La préparation des solutions	25
2.1.1 Le venin d'abeille	25
2.1.2 Les lots expérimentaux... ..	25
2.2. Les prélèvement des échantillons	25
2.3. Les prélèvements des organes	26
2.4. L'évaluation biochimique	26
2.5. L'évaluation macroscopique des genoux des souris.....	26
2.6. L'analyse statistique	26

CHAPITRE 3 : résultats et discussion

1. L'effet des traitements sur les paramètres physiologiques	28
2. L'effet des traitements sur le profile hématologique	29
3. L'effet des traitements sur le taux de la protéine C réactive	32
4. L'effet des traitements sur l'aspect macroscopique des genoux	33
Conclusion	35
Références bibliographique	37

Introduction

INTRODUCTION

Les maladies chroniques sont désormais prédominantes dans nos sociétés, avec 28 millions de personnes suivant un traitement à long terme, 15 millions souffrant de maladies chroniques et 9 millions reconnues en tant que patients en affection de longue durée. Les caractéristiques de ces maladies, telles que l'incertitude, la durée et la gestion continue requise, contrastent avec les maladies aiguës qui visent la guérison rapide (**Edmond, 1981**). Une récente étude classe les pathologies les plus invalidantes comme suit, par ordre d'importance décroissante : les maladies de l'appareil locomoteur incluant les douleurs dorsales et cervicales, la dépression, le diabète, la migraine et la bronchite chronique. (**Murray et al., 2015**).

Il est noté que le tissu synovial, le cartilage et l'os sous-chondral produisent des médiateurs inflammatoires, suggérant ainsi que l'arthrose pourrait être considérée comme une maladie inflammatoire locale n'affectant pas l'ensemble du système. L'âge est identifié comme le principal facteur de risque pour l'arthrose, avec une prévalence accrue chez les individus de plus de 65 ans montrant fréquemment des signes radiographiques tels que des ostéophytes (**Goekoop et al., 2011**). L'arthrose est une pathologie articulaire courante caractérisée par une douleur persistante, une inflammation, un gonflement et une réduction de la mobilité articulaire (**Kwon et al., 2018**), étant la forme d'arthrite la plus commune et entraînant un fardeau économique significatif ainsi qu'une altération de la qualité de vie (**Sim et al., 2018**).

Bien qu'il n'existe pas de remède contre l'arthrose, les interventions visent principalement à soulager les symptômes. De tout temps, l'homme a cru à la médecine alternative, il a utilisé de nombreux produits naturels comme d'importantes sources de remèdes et d'agents thérapeutiques. Cette dernière vise à trouver des médicaments sans effets secondaires néfastes. Depuis l'ancien temps, l'homme exploitait les précieux produits apicoles élaborés par l'abeille dont le venin d'abeilles, également connu sous le nom de l'apitoxine faisait partie de leur usage à des fins médicales. La thérapie au venin d'abeilles applique le venin pour traiter de nombreuses maladies, elle remonte à l'antiquité plus de 6000 ans dans la médecine Egyptienne, Grecque et chinoise (**Hellner et al., 2008**).

Notre thèse vise à mener des recherches originales et approfondies dans le domaine des maladies chroniques (arthrose), en plus d'une contribution nouvelle et unique en

rassemblant des preuves actuelles sur les propriétés biologiques les plus importantes du traitement traditionnel au venin d'abeille, à travers la compréhension de son mécanisme d'action. Cela nous oblige donc à diviser notre manuscrit en deux chapitres : Le premier chapitre traite des aspects généraux de l'arthrose, de ses causes et des méthodes de traitement. Le diagnostic et le traitement incluent par le venin d'abeille, grâce à sa composition et aux détails de ses différentes utilisations. Dans le deuxième chapitre, nous expliquerons la méthode appliquée pour évaluer les effets thérapeutiques du venin d'abeille sur le sodium iodoacétate un composé qui provoque l'arthrose inflammatoire chez des souris swiss albinos. Notre thèse se terminera par une conclusion générale suivie d'une liste de références bibliographiques.

Chapitre 01

Synthèse bibliographique

1. L'ARTHROSE

1.1. La définition

L'arthrose est une maladie articulaire répandue et coûteuse qui provoque de grandes douleurs, mais elle est mal comprise, sous-évaluée et ignorée par les professionnels de la santé. Il s'agit d'une maladie articulaire « dégénérative » au mécanisme peu clair, qui touche les ménisques, le cartilage et les tissus environnants (os, synoviale, muscles, ligaments, etc) (Breville, 2015) .

Effectivement, l'arthrose est une maladie complexe qui résulte de divers facteurs, notamment génétiques, mécaniques et biologiques. Elle affecte différentes structures autour des articulations, ce qui entraîne une destruction progressive du cartilage et des problèmes articulaires. Il est fascinant de voir comment les facteurs de risque de l'arthrose sont de mieux en mieux compris, y compris le rôle crucial de la surcharge pondérale, de la leptine et des cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines comme l'interleukine 1 et diverses enzymes, telles que les métalloprotéases (comme la MMP-13), jouent un rôle central dans le processus arthrosique, en contribuant à la destruction du cartilage, à l'altération de l'os sous-chondral et à l'inflammation synoviale (Jaeger, 2011).

Souvent sans réelle raison L'arthrose est une condition où le cartilage articulaire se détériore progressivement, entraînant une friction osseuse et une inflammation qui provoquent des douleurs et une raideur articulaire. C'est une maladie chronique qui peut affecter différentes articulations du corps. (Charlin, 2021).

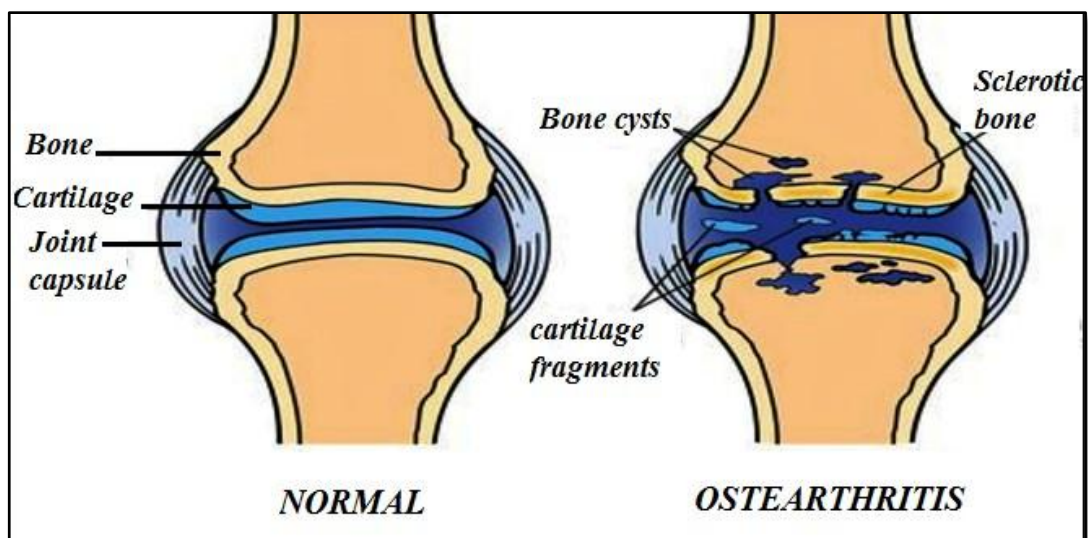


Figure 01 : Les changements pathologiques dans l'arthrose (Damjanov, 2000)

1.2. La classification

1.2.1 Les arthroses secondaires

L'arthrose secondaire résulte d'une pression excessive sur un cartilage sain, comme dans le cas d'une dysplasie, d'un excès de poids ou d'une mauvaise fonction, et d'une inadéquation des articulations **(Perocheau, 2016)..**

1.2.2 Les arthroses primitives

L'arthrose primaire est souvent causée par un affaiblissement du cartilage dû à des maladies sous-jacentes telles qu'une calcification du cartilage, des maladies héréditaires ou une ostéonécrose de l'os sous-chondral. Cela peut contribuer à une érosion accélérée du cartilage et au développement de l'arthrose **(Perocheau, 2016).**

1.3. Les types d'arthrose

1.3.1. L'arthrose de la hanche (Coxarthrose)

L'arthrose de la hanche est une affection fréquente, affectant entre 3 et 10 % des personnes de plus de 55 ans dans la population occidentale. Elle est plus prévalente et plus sévère chez les femmes ménopausées que chez les hommes **(Richette, 2005).**

1.3.2. L'arthrose de genou (Gonarthrose)

L'arthrose de genou est l'arthrose la plus courante des membres inférieurs, principalement chez les femmes ayant en moyenne 65 ans. Elle peut affecter le compartiment fémoro-tibial (40 à 50 %), avec une prédominance interne par rapport à externe, ainsi que le compartiment fémoro-patellaire (30 %) **(Richette, 2005).**

1.3.3. L'arthrose des doigts (Digitale)

Les arthroses des doigts soient très fréquentes, en particulier chez les femmes après la ménopause. Les articulations les plus touchées varient selon la localisation, avec une prédominance de l'atteinte des articulations interphalangiennes distales et de l'articulation trapézo-métacarpienne chez les femmes **(Richette, 2005).**

1.3.4. L'arthrose de l'épaule (Omarthrose)

L'arthrose de l'épaule, ou omarthrose, est généralement secondaire à une rupture des tendons de la coiffe des rotateurs. Cela entraîne des douleurs importantes et une diminution des mobilités passives et actives, notamment en rotation externe.

1.3.5. L'arthrose du coude et du poignet

L'arthrose du coude et du poignet est rare et presque toujours secondaire. Elle provoque une limitation douloureuse des mouvements et peut entraîner un handicap fonctionnel important. Ces formes d'arthrose sont le plus souvent causées par des traumatismes, qu'ils soient professionnels (utilisation d'engins vibrants) ou non (**Richette, 2005**).

1.3.6. L'arthrose de la cheville

L'arthrose de la cheville manifeste par des douleurs mécaniques pendant la marche, accompagnées d'un déficit d'extension qui limite la mobilité articulaire. Elle est pratiquement toujours secondaire (**Richette, 2005**).

1.3.7. L'arthrose cervicale

L'arthrose cervicale réfère à la présence de la maladie arthrosique dans la région du rachis cervical. Elle est courante et souvent asymptomatique dans plus de 50 % des cas. Sur le plan clinique, elle peut se manifester par des douleurs cervicales ou des symptômes de compression, qu'ils soient neurologiques ou vasculaires (**Johnson, 2008**).

1.4. Les causes et les facteurs de risque d'arthrose :

Lorsque vous bougez ou appliquez une pression sur une articulation, le cartilage agit comme un amortisseur, permettant aux extrémités osseuses de glisser en douceur dans la cavité articulaire. Dans le cas de l'arthrose, le cartilage articulaire se détériore progressivement, ce qui entraîne une friction accrue entre les os, provoquant douleur et inflammation. Ce processus ne se résume pas à une simple usure, mais implique également l'activité des cellules et des protéines présentes dans l'os et le cartilage. À mesure que la maladie progresse, l'articulation peut se déformer et des petites excroissances, appelées ostéophytes, peuvent se former sur ses surfaces (**Rossant, 2022**).

❖ Les principaux facteurs de risque soupçonnés sont :

- ✓ **L'âge** qui est le facteur le plus important dans le développement de l'arthrose. Avec l'âge, la résistance du cartilage dans les articulations diminue, entraînant une

accumulation de glycation qui peut provoquer des dommages. (**Verzijl et al., 2002**).

- ✓ **Le genre** où les femmes présentent généralement un niveau de douleur et d'invalidité plus élevé que les hommes. Une étude réalisée en milieu hospitalier a révélé des taux d'arthrose de 68 % chez les femmes et de 58 % chez les hommes (**Cicuttini, 1995**).
- ✓ **Blessures et traumatismes articulaires** qui se caractérisent par une perte d'élasticité du cartilage, entraînant la mort cellulaire et une diminution de la charge sur l'os sous-chondral en raison des charges associées aux activités physiques quotidiennes (**Buckwalter et Brown, 2004**).
- ✓ **L'obésité** est liée à un indice de masse corporelle (IMC) élevé, ce qui entraîne une arthrose du genou. Cette condition résulte d'une surcharge importante et de dommages à l'articulation du genou (**Toivanen et al., 2010**).
- ✓ **Profession** qui se manifeste par le levage de lourdes charges principalement effectué par les agriculteurs, les pêcheurs, les ouvriers du bâtiment et les ouvriers en général. Toutes ces activités très stressantes sont associées à une prévalence plus élevée de blessures au genou et d'arthrose (**Manninen et al., 2002**).
- ✓ **L'activité physique ou le sport**, très populaire en Chine, notamment chez les femmes qui pratiquent régulièrement la gymnastique ou le kung-fu (arts martiaux traditionnels chinois), sont plus à risque de blessures au genou (**Jarvholm et al., 2005**).
- ✓ **Hormones génétiques**, Dans une étude classique, il a été constaté que 65 % des facteurs affectant le développement de l'arthrose étaient d'origine génétique. Entre 39 et 65 % des cas d'ostéoporose dans la population générale peuvent être attribués à des facteurs génétiques. De plus, les femmes ménopausées sont plus susceptibles de développer une arthrose du genou (**Hirsch et al., 2000**).

- ✓ **L'alimentation** qui concerne les changements rapides dans l'alimentation et le mode de vie, caractérisés par une consommation accrue de glucides non raffinés et de restauration rapide, ont contribué à une augmentation des taux de maladies chroniques (Nishida *et al.*, 2004).

1.5 Les principales localisations

De nombreuses articulations du corps humain peuvent être touchées par l'arthrose, selon la (**Figure 2**). L'arthrose de la colonne vertébrale est la plus fréquente (70-75 %), mais elle est le plus souvent silencieuse. Outre l'arthrose des doigts, qui est la deuxième en termes de fréquence dans la population, l'arthrose du genou (gonarthrose) et de la hanche (coxarthrose) sont considérées comme les plus invalidantes. Cette pathologie affecte aussi bien les hommes que les femmes de tous âges, mais elle est nettement plus douloureuse chez les personnes âgées de 65 à 75 ans (Perocheau, 2016).

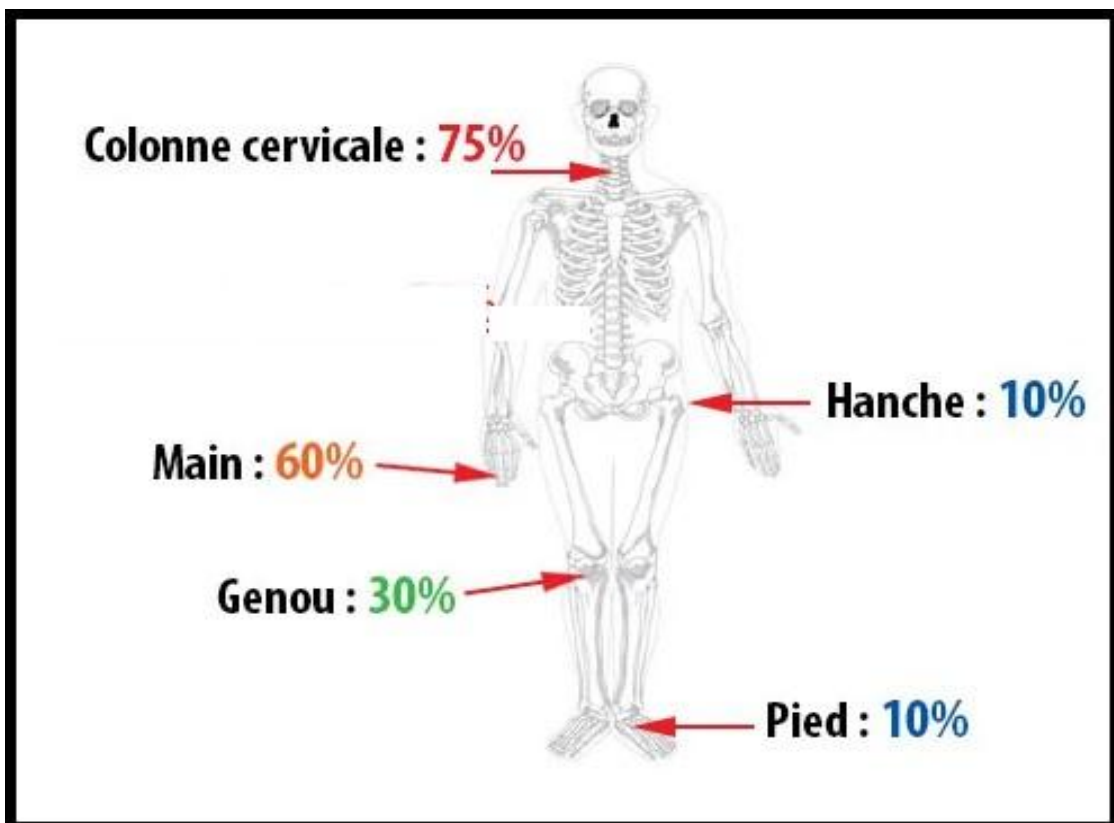


Figure 02 : Principaux sites d'apparition d'arthrose (Perocheau, 2016)

1.6. L'évaluation Clinique

1.6.1. Le diagnostic

Pendant l'interrogation, les observations recueillies par le médecin seront utilisées pour orienter le choix du traitement le plus approprié pour le patient. Malgré la singularité de chaque cas, il existe des principes thérapeutiques généraux applicables à divers patients atteints d'arthrose (**Rossant *et al.*, 2022**).

- **L'examen clinique :**

Il comprend l'inspection des articulations douloureuses pour rechercher plusieurs éléments :

- La présence de douleur à la palpation .
- Les éventuelles déformations articulaires.
- L'amplitude des mouvements conservée.
- La possible présence d'un épanchement liquidien, notamment au niveau des genoux (**Rossant *et al.*, 2022**).

- **L'analyse de sang**

L'analyse de sang contient plusieurs tests, comme les anticorps antinucléaires et anti-ADN double brin pour le lupus érythémateux disséminé, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptide citrulliné cyclique pour la polyarthrite rhumatoïde, et le HLA-B27 pour la spondylarthropathie, sont utiles pour diagnostiquer l'arthrite. De plus, des examens biologiques comme la numération des globules blancs, la VS et la CRP peuvent aider à déterminer si une arthrite inflammatoire est due à une maladie infectieuse ou à un autre trouble systémique, mais leur spécificité et leur sensibilité sont limitées. (**Villa-Forte, 2024**).

- **La radiologie**

La radiographie standard, sans préparation, est suffisante pour diagnostiquer la maladie arthrosique. Quatre signes radiologiques sont caractéristiques :

- Le rétrécissement de l'articulation dû à la destruction du cartilage (réduction de l'épaisseur du cartilage) .
- Une densification osseuse sous le cartilage.
- La présence de croissances osseuses ou ostéophytes .

- La présence de géodes (cavités en forme de trous à l'emporte-pièce) dans l'os autour de l'articulation.

Il n'existe pas de parallélisme entre l'importance des signes radiographiques et les symptômes ressentis : une arthrose marquée sur la radiographie peut rester asymptomatique. De même, une arthrose très douloureuse peut présenter seulement de modestes altérations radiologiques. **(Rossant, 2022)**.

- **La ponction articulaire**

Elle n'est réalisée que si un épanchement liquidien important est présent, notamment au niveau du genou **(Rossant, 2022)**.

1.6.2. Les Symptômes

Les symptômes de l'arthrose varient d'une personne à l'autre, mais ils incluent généralement la douleur articulaire, les courbatures et les raideurs matinales de courte durée, ainsi qu'une diminution de la mobilité et parfois, un gonflement dans l'articulation affectée. Les symptômes peuvent se manifester de manière intermittente, cependant, étant donné que l'arthrose est une maladie progressive, la douleur peut s'intensifier au fil du temps. En général, les articulations touchées par l'arthrose ne présentent ni rougeur ni chaleur. Toutefois, un gonflement peut survenir lorsque du liquide synovial s'accumule, ce qui est fréquent, notamment au niveau des genoux. Au fil du temps, les excroissances osseuses appelées ostéophytes peuvent entraîner des déformations des articulations, particulièrement visibles au niveau des mains et des genoux. Malgré cela, l'état général du patient reste généralement stable, sans présence de fièvre ou de perte de poids. Les lésions causées par l'arthrose sont permanentes et conduisent non seulement à des déformations mais aussi à une raideur articulaire pouvant entraîner une limitation partielle de la mobilité **(Rossant, 2022)**.

1.6.3. Le traitement

1.6.3.1 Traitement non pharmacologique

Avec les progrès de la médecine, de nombreuses approches ont émergé pour traiter l'arthrose, en se concentrant principalement sur le contrôle de la douleur et l'amélioration de la fonction articulaire (**Hochberg, 2012**) .

Étant une maladie chronique, l'objectif premier des traitements est de réduire les facteurs de risque associés à l'arthrose, l'obésité étant le principal. Des études ont démontré que la perte de poids peut diminuer le risque d'arthrose (**Messier *et al.*, 2011**) .

De plus, l'exercice approprié peut également réduire la douleur liée à l'arthrose. Certaines techniques thérapeutiques spécifiques, comme la mobilisation des tissus mous et les étirements passifs, Les thérapies alternatives, telles que l'acupuncture, ont un effet thérapeutique significatif sur l'arthrose. (**Abramoff *et al.*, 2020**). La psychothérapie joue également un rôle important parmi les thérapies alternatives (**Rutjet *et al.*, 2001**).

1.6.3.2. Le traitement pharmacologique

Recommandé en premier pour les douleurs le paracétamol. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont conseillés en deuxième intention. Parmi les plus efficaces, on trouve l'étoricoxib (Arcoxia, 60 mg/jour) et le diclofénac (Voltaren, 150 mg/jour). (**Costa *et al.*, 2017**). Dans certains cas, des injections intra-articulaires de corticostéroïdes peuvent être ajoutées, particulièrement utiles pour l'arthrose modérée à sévère .Cependant, en raison d'effets secondaires à long terme, ces injections doivent être utilisées avec prudence. (**Alindonet *et al.*, 2014**).

1.6.3.3. La Chirurgie

Lorsque d'autres traitements n'ont pas réussi à soulager la douleur ou à améliorer la fonction, la chirurgie peut être envisagée. Le remplacement articulaire, notamment de la hanche et du genou, peut être réalisé avec succès grâce à des prothèses articulaires. En cas d'échec des autres traitements, des interventions chirurgicales peuvent être proposées pour soulager les symptômes de l'arthrose du dos ou de la nuque, notamment la compression des nerfs. Cependant, l'efficacité des interventions chirurgicales arthroscopiques limitées pour l'arthrose du genou, telles que la

réparation du ménisque ou la reconstruction des ligaments, demeure incertaine(**Kinanah, 2022**).

1.6.4. La Prévention

La prévention de l'arthrose comprend diverses options de traitement visant à réduire les risques, soulager la douleur et améliorer les fonctions articulaires. Ces options incluent la protection des articulations par le renforcement musculaire et l'amélioration de la proprioception pour prévenir les blessures osseuses et ligamentaires. L'exercice régulier nourrit et protège le cartilage, favorise la souplesse articulaire, renforce les muscles et rend les tendons plus flexibles, ce qui contribue à réduire la douleur grâce à la libération d'endorphines. La gestion du poids est essentielle car le surpoids exerce une pression supplémentaire sur les articulations, surtout celles portantes comme le dos, les hanches, les genoux, les chevilles et les pieds. Une alimentation équilibrée est donc cruciale pour contrôler le poids et les symptômes de l'arthrose. Une hygiène appropriée au sport et au travail, en adoptant une posture correcte, en respectant la biomécanique et en évitant la surcharge et les mouvements répétitifs, est également importante pour prévenir les blessures articulaires. Enfin, la physiothérapie permet d'évaluer l'alignement des articulations et de corriger les compensations qui pourraient survenir lors des activités quotidiennes, en proposant des exercices de stabilité, de renforcement et de souplesse pour prévenir le développement de l'arthrose (**Bruyère et al., 2012**).

2. Le venin d'abeille



1. L'espèce d'abeille

2.1.1. La Définition

L'abeille est un insecte social appartenant à l'ordre des hyménoptères (**Plataux *et al.*, 1982**). Ils caractérisés par la production et le stockage du miel et d'autres substances potentiellement utiles aux êtres humains (**Daniem, 1983**).

Les adultes se nourrissent du nectar et sont des agents importants de pollinisation. Le cycle de vie de l'abeille est bien régulé en fonction des besoins de la ruche (**Bacherr, 2008**). Le corps d'abeille composé de chitine dure, forme un exosquelette divisé en trois parties, la tête, le thorax et l'abdomen. La tête de l'abeille supporte les organes de l'odorat et de la vision ainsi qu'un cerveau d'une taille non négligeable. Le thorax supporte l'appareil locomoteur qui comprend les deux paires d'ailes et les trois paires de pattes. L'abdomen est divisé en sept segments qui supportent les glandes de l'abeille Dans une colonie d'abeille, il y a trois castes différentes : la reine, les ouvrières et les mâles.

La Rein est la mère de toutes les abeilles. Son rôle consiste à pondre sans arrêt matin et soir, jusqu'à la fin de sa vie.

Les mâles sont des abeilles de grande taille et très noires leurs rolres est la pollinisation

Les Ouvrières sont des petites abeilles, couleur jaunâtre, elles sont les véritables moteurs de la ruche, elles s'occupent du couvain, de la garde de la ruche, de rapporter le nectar (**Bacher, 2008**).

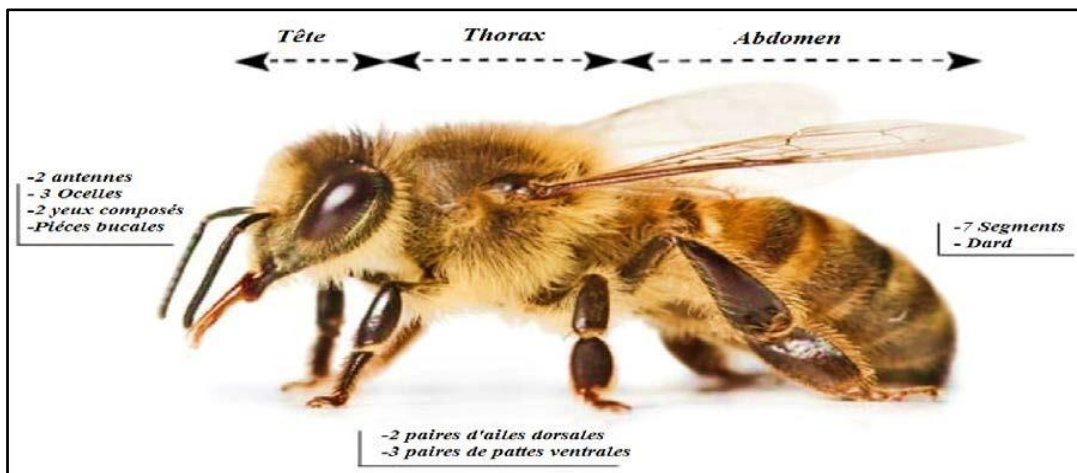


Figure 03 : La morphologie de l'abeille.

2.1.2. La classification des abeilles

❖ L'espèce de l'abeille mondiale et européenne

Tableau 01 La classification systématique de l'abeille (Assielou *et al.*, 2016).

Règne	<i>Animal</i>
Classe	<i>Insectes</i>
Ordre	<i>Hyménoptères</i>
Super famille	<i>Apoidea</i>
Famille	<i>Apidea</i>
Genre	<i>Apis</i>
Espèce	<i>Apis mellifera</i>

➤ Espèce de l'abeille en Algérie

Tableau 02. La classification de l'abeille (*Apis mellifera*) (Rav, 2003).

Règne	<i>Animal</i>
Embranchement	<i>Arthropode</i>
Classe	<i>Insectes</i>
Ordre	<i>Hyménoptère</i>
Sous-ordre	<i>Apocrites</i>
Super famille	<i>Apoïdés</i>
Famille	<i>Apidés</i>
Sous-famille	<i>Apinae</i>
Tribu	<i>Apinés</i>
Genre	<i>Apis</i>
Espèce	<i>Apis mellifera intermissa</i>

2.1.3. Les produits de l'abeille

1.3.1. 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 des plantes ou des excréments laissés sur celles-ci par les insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment, en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche (**Commission Européenne, 2002**).

1.3.2. La gelée royal

La gelée royale est le produit de sécrétion des glandes hypo pharyngiennes et mandibulaires des ouvrières âgées de 5 à 14 jours, elle se présente sous la forme d'une matière visqueuse, blanchâtre, à odeur phénolique et acide (**Khenfer et al., 2001**). Elle constitue la nourriture de toutes les larves jusqu'au 3ème jour et de la reine durant toute sa vie. Elle se compose de 12% de protéides, 12% de glucides, 5% de lipides et 65% d'eau, elle apporte 140 calories aux 100g (**Jansegers, 2007**).

1.3.3. La propolis

La propolis est une substance visqueuse et collante, de couleur variant de jaune clair au noir passant par le vert, et le brun. Il s'agit d'une gomme que les abeilles prélèvent sur les bourgeons et l'écorce de certains végétaux, elle se compose en moyenne de 50% de résines aromatiques (**Ravazzi, 2007**).

1.3.4. La cire

La cire sécrétée par les abeilles est indispensable pour la construction des rayons. Les abeilles sécrètent de la cire à l'aide de leurs glandes cirières après avoir transformé les substances sucrées (en particulier le miel). La cire possède une couleur et une odeur particulière (**Biri, 2010**).

1.3.5. Le pollen

Le pollen est récolté dans les fleurs par des abeilles butineuses spécialisées, qui assurent ainsi la fécondation et donc la reproduction des plantes concernées. En même temps, le pollen est pour la ruche une substance nutritive qui contient environ 30% de protéines, 5% de matières grasses, 40% de sucre ainsi que des sels minéraux et des oligo-éléments (**Pascal, 2009**).

1.3.6. Le venin

Le venin d'abeille est produit sécrété par des glandes situées à la partie postérieure de l'abdomen des ouvrières et de la reine. Il s'accumule dans le sac à venin relié à l'aiguillon piqueur. Les males n'ont pas de glande à venin. Les ouvrières se servent de leur aiguillon pour se défendre et défendre la colonie. La reine ne se sert de son aiguillon que contre une autre reine. Le venin est un liquide transparent d'une odeur prononcée et d'un goût âcre (Jean, 2007).



Figure 04 : Les produits de la ruche (Roberti, 2011)

2.2. LE VENIN D'ABEILLE

2.2.1. La définition

Le venin est la substance toxique présente dans la glande à venin des abeilles femelles uniquement et qui représente le mécanisme de défense de l'abeille. L'organe à l'origine de ce système de défense est appelé l'appareil vulnérant. Environ 10 000 abeilles sont nécessaires pour récolter 1 gramme de venin.

Le venin est un liquide incolore (quand il sort de l'abeille) et blanc (après quelques minutes de son exposition à l'air), légèrement amer et inodore (lorsque la quantité de venin est limitée) et il a une forte odeur (durant l'extraction d'une grande quantité de venin).

2.2.2. Les Compositions Chimiques

Les compositions chimiques contiennent 85% d'eau et 15% de différentes substances comme des enzymes, des protéines, des sucres, des phospholipides, des hydrates de carbone, des acides, des amines ainsi que des composés anti-inflammatoires tels que l'apamine et la méllitine (**Domereg, 2012**). La partie d'intérêt comprend principalement :

- Des peptides dont la méllitine qui est le composant le plus important (50 à 60% de la partie sèche), l'adolapine, l'apamine, le MCD-peptide (MastCellDegranulated peptide).
- Des enzymes dont la phospholipase A2 qui est le deuxième composant le plus important (10 à 12% de la partie sèche) et la hyaluronidase A2.
- Des amines bioactives dont l'histamine, la dopamine et la noradrénaline. En quantité moindre, on retrouve dans le venin des composés volatiles, des phospholipides, des sucres ainsi que des phéromones.

Tableau 03 : Les substances sèches de venin d'abeille (**Gharbie, 2011**)

Composons	Pourcentage
Glucide	2%
Peptide MCD	2.5%
Apamine	2.5%
Adolaoine	1%
Cardiopeptide	0.7%
Phospholipas A2	11%
Hyaluronidase	3%
Autre	22.5%
Méllitine	50%
Lipide	4.5%

2.2.3. Les propriétés biologiques et médicales :

L'apithérapie, une branche de la médecine alternative, utilise des produits collectés et sécrétés par les abeilles tels que le pollen, la propolis, le miel, la gelée royale et le venin d'abeille, qui possèdent des propriétés médicinales, notamment anti-inflammatoires, antibactériennes, antivirales et antifongiques (**Bava et al., 2023**). Classiquement, le venin d'abeille est utilisé en traitement des douleurs articulaires associées aux arthrites, tendinites, rhumatismes, névrites, névralgies, et en général sur toutes les douleurs d'origine inflammatoire (**Domerego, 2016**). Les chercheurs ont prétendu que VB a des effets thérapeutiques contre beaucoup de maladies de peau comme l'eczéma, les cicatrices, la calvitie, l'acné et d'autres maladies (**Kim et al., 2015**). BV a aussi été utilisé dans des humains pour traiter des maladies neurologiques avec des aspects neuroinflammatoires, comme la sclérose en plaques et la Maladie de Parkinson (**Park et al., 2010**).

les recherches actuelles se tournent vers les propriétés anti-cancéreuses du venin, il a été démontré que la fixation de la melittine sur les cellules cancéreuses a permis de bloquer leur multiplication et leur propagation (**Mizra et al., 2015**).

Chapitre 02
Matériels et Méthodes

1. Matériels

1.1. Le matériel biologique

Nous avons travaillé sur des souris mâles, Swiss albinos (*Mus musculus*), pesant 30 g et fournies par l'Institut Pasteur d'Alger, Algérie. Les souris d'expérimentation sont hébergées dans l'animalerie de l'université Badji Mokhtar, Annaba. Elles 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. Les animaux ont accès à volonté à l'eau et à la nourriture obtenu de l'Office Nationale d'Aliment de Bétails ONAB de Taref, Algérie (Industrie de production des aliments pour les rongeurs).



Figure 05 : Les souris d'expérience utilisées pour la présente l'étude.



Figure 06 : L'animalerie de l'université Badji Mokhtar- Annaba.

1.2. Le produit chimique

Dans notre étude, nous avons utilisé le **Sodium iodoacétate** (Sigma-Aldrich, Saint Louis, États-Unis) qui est connu par reproduire des symptômes similaires à ceux observés chez les patients atteints d'arthrose lorsqu'il est injecté dans la cavité articulaire, le MIS perturbe le métabolisme énergétique glycolytique des chondrocytes et provoque la mort cellulaire, entraînant une inflammation et des dommages au cartilage (**Chien *et al.*, 2016**). Donc Nous avons injecté 1 mg de SI dissous dans 20 ul de saline pendant 15 jours au niveau de genou des souris.

1.3. Le produit naturel

L'étude est basé sur l'utilisation du venin d'abeille locale, *Apis mellifera intermissa*, obtenu de la région du Bousaada M'Sila (nord-centre d'Algérie); sous forme du poudre (forme lyophilisée). Le venin de l'abeille a été collecté par la méthode de l'électrostimulation ou le choc électrique lorsque l'abeille est exposée à un faible courant alternatif discontinu de 20 ou 25 volts.

Dans cette méthode, le venin est recueilli à l'aide d'un collecteur. Ce système d'extraction est constitué d'une plaque de verre collectrice surmontée d'une série de fils métalliques qui conduisent l'électricité. Ce dispositif est déposé horizontalement au-dessus de la ruche (il sert de fermeture). Il est relié à un boîtier de commande lui-même branché à une batterie. L'appareil peut être branché à partir du moment où une première abeille se pose sur la plaque. Il s'agit de provoquer des piqûres réflexes des insectes par électrostimulation. En touchant les fils, l'abeille vide sa vésicule à venin. Après que quelques abeilles ont déchargé leur venin sur la plaque, la colonie réagit en attaquant le collecteur. Ces légers chocs électriques ne sont pas intenses au point de perturber l'abeille lors de sa production de miel et ne présente aucun risque mortel comme c'est le cas après une piqure directe d'un être humain car elle perd son dard. Les phéromones d'attaque diffusées par les premiers individus alertent très vite la colonie (l'odeur de venin dispersé attire aussi les autres abeilles). Le venin des abeilles stimulées par l'appareil séchera assez vite voir immédiatement après la piqure (surtout pas au soleil pour éviter d'altérer la substance). C'est une poudre blanchâtre qui sera finalement fixée sur la vitre : l'apitoxine (venin Débarrassé de ses composants volatiles). Il faudra ensuite simplement désolidariser la vitre collectrice du reste de l'appareil et racler la précieuse poudre avec une lamelle. Pour le venin (VE), Après le prélèvement, il reste encore trois autres opérations à réaliser avant d'obtenir un produit commercialisable : la dessiccation complète de la poudre obtenue, la purification du produit qui contient encore bon nombre de particules parasites et enfin la lyophilisation du venin. Alors que le venin local va être utilisé directement (pendant 1h30min nous avons récolte une quantité qui estimé par 100mg de venin).



Figure 07 : Les ruches de l'abeille domestique, *Apis mellifera*, de la région de Boussada-M'ssila.



Figure 08 : Electro-stimulateur utilisé pour la récolte du venin d'abeille (Khechai, 2019)

2. Méthode

2.1. La préparation des solutions

2.1.1. Le venin d'abeille

La poudre lyophilisée de venin d'abeille algérienne (VBA) a été dissout dans une solution saline normale NaCl 0.9 % .

2.1.2. Les lots expérimentaux

28 souris males ont été réparties de manière aléatoire en quatre groupes d'expositions.

Groupe 1 Souris témoins (recevant une injection intra-articulaire de 0.3ml NaCl 0.9%

Groupe 2 [Sodium iodoacétate saline] Souris recevant une injection intra-articulaire à raison de 0.5 mmol/kg poids corporel PC pendant 15 jours.

Groupe 3 [Venin d'abeille] Souris recevant une injection intra-articulaire de venin d'abeille à raison de 0.76mg/kg poids corporel pendant 15 jours..

Les doses de venin d'abeille correspondent 1/15eme de la dose létale moyenne (DL50) (**Dahdouh et al., 2023**).

Groupe 4 [lot combiné] souris recevant une injection de 0.5 mmol/kg de sodium iodoacetate pendant 15 jours puis traitées par 0.76 mg/kg poids corporel de venin d'abeille durant 7 jours. Les animaux utilisés dans cette expérimentation ont été pesés chaque jour, afin d'en déduire la variation du poids corporel.

2.2. Les prélèvement des échantillons

Après 15 jours de traitement, les groupes sont sacrifiés (par décapitation) et le sang est immédiatement recueilli dans des tubes secs et héparines étiquetés. Les échantillons sanguins sont ensuite centrifugés à 3000 tours/min pendant 15 minutes et les échantillons obtenus transportés dans une glacière au laboratoire d'analyse pour déterminer les paramètres biochimiques de l'exploration inflammatoire et arthrosiques.

2.3. Les prélèvement des organes

Après la dissection, le pied de chaque souris a été prélevés, débarrassés de leurs tissus adipeux, puis en prend l'os de genou pour rincés dans une solution chlorure de sodium (NaCl) à 0.9% pour former une observation macroscopique.

2.4. L'évaluation biochimique

Les paramètres biochimiques sériques de l'inflammation arthrosique sont

2.4.1. La numération formule sanguine (N.F.S.)

La numération formule sanguine est l'un des examens biologiques les plus prescrits. En effet, les différentes cellules du sang peuvent être modifiées dans des circonstances très variées. L' NFS peut servir de biomarqueur pour le diagnostic et le suivi de la progression de l'arthrose.

2.4.2. La Protéine C Réactive (CRP)

La protéine C réactive **est** un marqueur biologique de l'inflammation, c'est une protéine qui apparaît dans le sang lors de la présence d'une infection aiguë dans l'organisme. Son taux augmente rapidement après le début de l'inflammation.

2.5. L'évaluation macroscopique des genoux des souris

Les genoux des souris témoins et souris traitées par le sodium mono acétate pour induire des œdèmes associées aux symptômes de l'arthrose ont été examinées à l'œil nu (observation macroscopique).

2.6. L'analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm l'erreur standard ($M \pm SEM$), et sont analysées statistiquement par le *test t de Student*, en utilisant le logiciel de statistique « **Graph Pad Prism, Ver 5.03** ». $P < 0.05$ est considéré comme significatif.

Chapitre 03
Résultats et Discussion

1. L'effet des traitements sur les paramètres physiologiques

Le **Tableau 01** présente les résultats des différents paramètres physiologiques mesurés dans cette l'étude, incluant le poids corporel final, et la consommation alimentaire et en eau pour les groupes de témoins, venin d'abeille (VB), groupe de l'arthrose recevant le sodium iodoacetate (SI) et la combinaison de SI + VB. Les valeurs sont exprimées en moyenne (M) avec erreur standard (SEM). Les poids finaux ont montré des différences significatives. Le groupe SI (21.88 ± 1.13 g) a présenté une réduction significative du poids corporel par rapport au groupe témoin (31.3 ± 1.11 g), avec une valeur de $P < 0.01$. Le groupe SI + VB (24.3 ± 1.13 g) a également montré une réduction significative du poids corporel par rapport au témoin ($P < 0.05$). De plus, le groupe SI (9.54 ± 0.77 g) a consommé significativement moins ($P < 0.01$) de nourriture par rapport au groupe témoin (15.1 ± 0.9 g), avec une valeur de $P < 0.01$. Le groupe SI + VB (11 ± 0.89 g) a également montré une réduction significative de la consommation alimentaire ($P < 0.05$). Aussi, le groupe SI (47 ± 1.31 ml) a consommé significativement moins d'eau par rapport au groupe témoin (67 ± 2.23 ml), avec une valeur de $P < 0.01$. Le groupe SI + VB (52 ± 1.13 ml) a également montré une réduction significative ($P < 0.05$) de la consommation en eau. En revanche, ces paramètres physiologiques étaient significativement ($P < 0.01$) améliorés chez les souris de traitement combiné par rapport aux ceux de SI. Alors, les résultats montrent que l'administration de Sodium iodoacetate (SI) induit des changements significatifs dans plusieurs paramètres par rapport aux témoins, ce qui est attendu étant donné que le SI est un toxique potentiel connu pour induire des atteintes articulaires et musculaires, en plus des atteintes hépatiques et rénales (**Lee et al., 2024; Tantawy et al., 2023**). La réduction du poids corporel final, de la consommation alimentaire et en eau indiquent une perturbation significative du métabolisme et de l'état de santé général des animaux traités avec SI (**Choi et al., 2016; Kim et al., 2020**). Cependant, l'administration combinée de venin d'abeille (VB) avec le SI montre une certaine modulation de ces effets. Bien que le groupe SI + VB montre encore une réduction significative du poids corporel et de la consommation de nourriture et d'eau par rapport aux témoins, les valeurs sont moins drastiques que celles observées avec le SI seul. Cela suggère que le VB pourrait avoir des effets modérateurs sur les impacts négatifs de le SI, possiblement en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices (**Kim and Choi, 2010; Kim et al., 2007**).

Tableau 1. Variation du poids corporel, la consommation alimentaire et en eau chez les souris témoins, et ceux traitées par le sodium iodoacetate (SI, 0.5 mmol/kg poids corporel « PC ») pour induire l’arthrose inflammatoire de genoux pour trois semaines, venin d’abeille (VB) au dose 0.76mg/kg (DL50/15) poids corporel (PC) pour deux semaines, et traitées par SI pour trois semaines suivie par une traitement par le venin d’abeille (VB) pendant deux semaines via injection intra-articulaire (i.A).

Groupes Paramètres	Témoin Moyenne (M)± Erreur standard (SEM)	Venin d'abeille (VB, DL50/15) M ± SEM	Sodium iodoacétate (SI, 0.5 mmol/kg, IA) M ± SEM	SI + VB M ± SEM
Poids corporel finale (g)	31.3±1.11	29.4 ± 1.18 ^{ns}	21.88 ± 1.13 ^{P<0.01}	24.3±1.13 ^{P<0.05 P<0.01}
Consommation en aliment (g)	15.1 ± 0.9	13.92 ± 1.01 ^{ns}	09.54± 0.77 ^{P<0.01}	11±0.89 ^{P<0.05 P<0.01}
Consommation en eau (ml)	67 ± 2.23	65.33 ± 1.66 ^{ns}	47± 1.31 ^{P<0.01}	52±1.13 ^{P<0.05 P<0.01}
Poids absolu du colon(g)	0.26 ± 0.05	0.25 ± 0.03 ^{ns}	0.37 ± 0.02 ^{P<0.01}	0.31±0.08 ^{P<0.05 P<0.01}

p < 0.05 ; p < 0.01 Comparaison par rapport au lot témoin.

p < 0.01 Comparaison par rapport au lot de SI.

p < 0.05 ; Différence Significative (*)

p < 0.01 ; Différence hautement Significative(**)

2. L’effet des traitements sur le profile hématologique

D’après le **Tableau 2**, le taux des globules blancs (10^9 cellule/l) augmentent significativement dans le groupe SI (21.73 ± 2.25) par rapport aux témoins (13.7 ± 1.24), avec $p < 0.001$. Le groupe SI + VB (15.6 ± 1.4) montre une augmentation significative par rapport aux témoins ($p < 0.05$) mais une réduction significative par rapport au groupe SI ($p < 0.01$). En revanche, le nombre des globules rouges (10^{12} cellule/l) diminuent significativement dans le groupe SI (5.15 ± 0.51) par rapport aux témoins (9.96 ± 0.12), avec $p < 0.01$. Le groupe SI + VB (8.02 ± 0.2) montre une augmentation significative par rapport au groupe SI ($p < 0.01$) mais reste inférieur aux

témoins ($p < 0.05$). De même, le groupe SI (7.8 ± 0.38) montre une réduction significative du taux d'hémoglobine par rapport aux témoins (15.85 ± 2.43), avec $p < 0.01$. Le groupe SI + VB (11.7 ± 0.2) présente une augmentation significative par rapport au groupe SI ($p < 0.01$) mais reste inférieur aux témoins ($p < 0.05$). Aussi, le taux d'hématocrite (%) chez le groupe SI (29.4 ± 2.4) montre une réduction significative par rapport aux témoins (35.2 ± 0.67), avec $p < 0.01$. Le groupe SI + VB (32.6 ± 1.3) montre une augmentation significative par rapport au groupe SI ($p < 0.01$), mais reste inférieur aux témoins ($p < 0.05$). Le volume globulaire moyen (VGM, fl) diminue significativement dans le groupe SI (33.2 ± 1.8) par rapport aux témoins (44.2 ± 0.67), avec $p < 0.01$. Le groupe SI + VB (39.7 ± 2.2) montre une augmentation significative par rapport au groupe SI ($p < 0.01$) mais reste inférieur aux témoins ($p < 0.05$). En plus, le teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH, pg) augmente significativement dans le groupe SI (29.2 ± 0.1) par rapport aux témoins (22.8 ± 0.17), avec $p < 0.01$. Le groupe SI + VB (25.2 ± 0.1) montre une réduction significative par rapport au groupe SI ($p < 0.01$) mais reste supérieur aux témoins ($p < 0.05$). En plus, La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH, g/dl) augmente significativement dans le groupe SI (522 ± 7.3) par rapport aux témoins (377 ± 5.8), avec $p < 0.01$. Le groupe SI + VB (420 ± 6.7) montre une réduction significative par rapport au groupe SI ($p < 0.01$) mais reste supérieur aux témoins ($p < 0.05$). Dans ce contexte, les résultats montrent que le SI induit des changements significatifs dans plusieurs paramètres hématologiques, ce qui est typique de l'arthrose inflammatoire de genoux (**Dewangan et al., 2017**). L'augmentation des globules blancs et la diminution des globules rouges, du taux d'hémoglobine, et du taux d'hématocrite indiquent une réponse inflammatoire et une anémie associée à la carcinogénèse induite par SI (**Dewangan et al., 2017; Hasanin and Mohamed, 2020**). Le traitement avec le venin d'abeille (VB) après l'administration de SI semble moduler ces effets, améliorant certains des paramètres mesurés. Cette modulation pourrait être due aux propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices du VB, suggérant un potentiel thérapeutique du VB dans la réduction des effets indésirables associés au arthrose du genoux (**Kim and Choi, 2010; Kim et al., 2007**).

Tableau 2 : Variation des quelques paramètres hématologiques (nombre des globules rouges, des globules blancs, du taux d'hémoglobine, d'hématocrite, du volume globulaire moyenne (VGM), la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)) eau chez les souris témoins, et ceux traitées par le sodium iodoacetate via une injection intra-articulaire (SI, 0.5 mmol/kg poids corporel « PC ») pour induire l'arthrose inflammatoire de genoux pour trois semaines, venin d'abeille (VB) au dose 0.76mg/kg (DL50/15) poids corporel (PC) pour deux semaines, et traitées par SI pour trois semaines suivie par une traitement par le venin d'abeille (VB) pendant deux semaines via injection intra-articulaire.

Lots Paramètres	Témoin Moyenne (M)± Erreur standard (SEM)	Venin d'abeille (VB, DL50/15) M ± SEM	Sodium iodoacetate (SI, 0.5 mmol/kg ,ip) M ± SEM	SI + VB M ± SEM
Globules blancs (10⁹ cellule/l)	13.7 ± 1.24	13.05 ± 0.81	21.73 ± 2.25 <i>p</i> < 0.001	15.6 ± 1.4 <i>p</i> < 0.05 <i>p</i> < 0.01
Globules rouges (10¹² cellule/l)	9.96 ± 0.12	8.88 ± 0.18	5.15 ± 0.51 <i>p</i> < 0.01	8.02 ± 0.2 <i>p</i> < 0.05 <i>p</i> < 0.01
Taux d'hémoglobine (g/dl)	15.85 ± 2.43	14.7 ± 1.03	7.8 ± 0.38 <i>p</i> < 0.01	11.7 ± 0.2 <i>p</i> < 0.05 <i>p</i> < 0.01
Taux d'hématocrite (%)	35.2 ± 0.67	34.8 ± 1.38	29.4 ± 2.4 <i>p</i> < 0.01	32.6 ± 1.3 <i>p</i> < 0.05 <i>p</i> < 0.01
VGM (fl)	44.2 ± 0.67	43.2 ± 1.03	33.2 ± 1.8 <i>p</i> < 0.01	39.7 ± 2.2 <i>p</i> < 0.05 <i>p</i> < 0.01
TGMH (pg)	22.8 ± 0.17	21.43 ± 0.09	29.2 ± 0.1 <i>p</i> < 0.01	25.2 ± 0.1 <i>p</i> < 0.05 <i>p</i> < 0.01
CCMH (g/dl)	377 ± 5.8	374 ± 4.61	522 ± 7.3 <i>p</i> < 0.01	420 ± 6.7 <i>p</i> < 0.05 <i>p</i> < 0.01

p < 0.05 ; *p* < 0.01 ; *p* < 0.001 Comparaison par rapport au lot témoin.

p < 0.01 Comparaison par rapport au lot de SI.

p < 0.05 ; Différence Significative (*)

p < 0.01; Différence hautement Significative(**)

p < 0.001 Différence très hautement Significative(***)

3. L'effet des traitements sur le taux de la protéine C réactive

D'après la **Figure 1**, le groupe traité par SI montre une augmentation notable ($p < 0.01$) du taux de CRP en comparaison avec le groupe témoin. Cela est attendu car le SI induit une inflammation et un cancer du colon ce qui augmente la CRP, un marqueur d'inflammation systémique. Cependant, le groupe traité par le venin d'abeille seul montre une légère augmentation de la CRP par rapport aux témoins, indiquant une réponse inflammatoire modérée due au venin. Alors, le groupe traité par SI suivi de VB montre une diminution significative ($p < 0.05$) de CRP par rapport au groupe traité uniquement par SI. Cela suggère que le venin d'abeille pourrait avoir un effet modulateur ou anti-inflammatoire après l'induction de l'inflammation par le SI.

L'induction de l'inflammation associée par l'augmentation de la CRP dans le groupe SI confirme l'induction réussie de l'arthrose inflammatoire de genoux par le SI (**Aboul Naser et al., 2024; Bandawane et al., 2014**). Bien que le venin d'abeille seul induise une légère augmentation de la CRP, son administration après le SI semble réduire l'inflammation, comme indiqué par une CRP plus faible comparée au groupe SI seul (**Kim and Choi, 2010; Kim et al., 2007**).

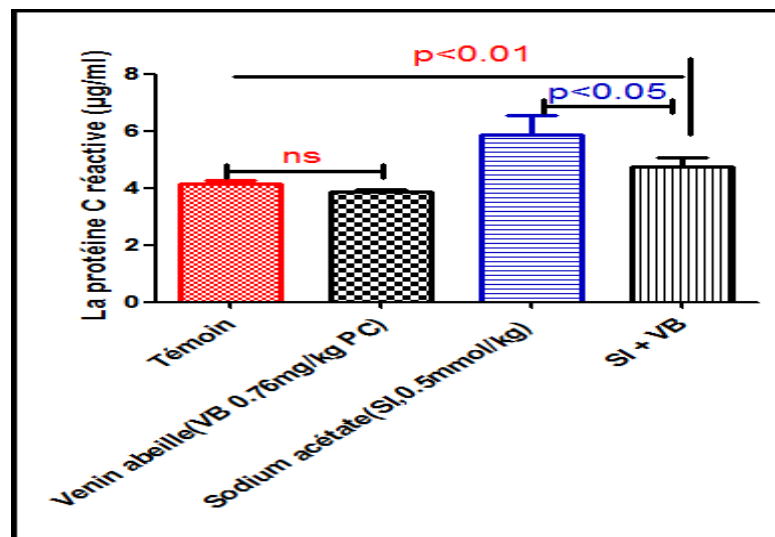


Figure 1 : Variation du taux de protéine C réactive chez les souris témoins, et ceux traitées par le sodium idoacetate (SI, 0.5mmol/kg Poids corporel « PC ») pour induire l'arthrose inflammatoire de genoux pour trois semaines, venin d'abeille (VB) au dose 0.76mg/kg (DL50/15) poids corporel (PC) pour deux semaines, et traitées par SI pour trois semaines suivie par une traitement par le venin d'abeille (VB) pendant deux semaines via injection intra-articulaire

4 .Effet des traitements sur l'aspect macroscopique des genoux

La **Figure 2** indique l'observation macroscopique des genoux issus des souris témoins (**Fig. 2a**), souris de venin d'abeille (**Fig. 1b**), traitées par SI (**Fig. 1c**), et ceux de souris SI traitées par venin d'abeille (**Fig. 1d**). Les résultats dévoilent que les genoux des souris témoins et ceux recevant le venin d'abeille seul ne présentent aucun changement macroscopique perceptible, cependant des œdèmes et forte rougeur sont détectés lors de l'observation des genoux des souris traités par le SI. De plus, les souris ayant développé de l'arthrose et traitées par le venin de l'abeille ont montré une diminution remarquable de lésions et de l'œdème des genoux en comparant avec ceux de SI seul. L'observation macroscopique des genoux des rats montrant de l'arthrose inflammatoire avec œdèmes claires a été notée dans une étude précédente (**Su et al., 2023**). Cependant, l'effet du venin de l'abeille sur SI induisant l'arthrose inflammatoire avec la formation des œdèmes de genoux a été mal étudiée (**Tedawy et al., 2020**).



Figure 2. Aspects macroscopiques des genoux des souris chez les souris témoins (**Fig. 1A**), et ceux traitées par le sodium idoacétate (SI, 0.5mmol/kg Poids corporel « PC ») (**Fig. 1C**) pour induire l'arthrose inflammatoire de genoux pour trois semaines, venin d'abeille (VB) au dose 0.76mg/kg (DL50/15) poids corporel (PC) pour deux semaines (**Fig. 1B**), et traitées par SI pour trois semaines suivie par une traitement par le venin d'abeille (VB) pendant deux semaines via injection intra-articulaire (**Fig. 1d**).

Conclusion

Cette étude a mis en évidence les effets significatifs de l'injection intra-articulaire de sodium iodoacetate (SI) dans l'induction de l'arthrose inflammatoire au niveau de genoux chez des souris. Les résultats montrent que le traitement par SI induit une augmentation notable du nombre de globules blancs et de protéine C réactive (CRP), et une diminution significative du nombre de globules rouges, du taux d'hémoglobine, et du taux d'hématocrite. Cependant, le traitement subséquent avec le venin d'abeille (VB) a démontré des effets modulateurs bénéfiques sur les paramètres étudiés.

En conclusion, cette étude souligne l'importance de poursuivre les recherches sur le venin d'abeille en tant qu'option thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'arthrose inflammatoire et d'autres conditions inflammatoires similaires. Le venin d'abeille pourrait offrir une alternative naturelle et efficace pour moduler les réponses inflammatoires et améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'arthrose inflammatoire.

Références bibliographiques

Les références bibliographiques

- Abouda Z., Zerdani I., Kalalou I., Faid M., Ahami M.T. (2011). The antibacterial activity of Moroccan bee bread and bee pollen (fresh and dried) against pathogenic bacteria. *Res. J. Microbiol.* 6:376–384.
- Abramoff, B.; Caldera, F.E. (2020). Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med. Clin. N. Am.* 104, 293–311.
- Assielou, B. A., Wandan, E. N., Abo, K., & IRITIE, M. (2016). Caractérisation morphométrique des abeilles mellifères élevées dans le centre de la Côte d'Ivoire. *European Scientific Journal*, 15, 155-170.
- BACHER R., 2008. Les abeilles, le miel et l'apiculture. Ed. Terre vivante. p14
- Bava, R., Castagna, F., Musella, V., Lupia, C., Palma, E., & Britti, D. (2023). Therapeutic Use of Bee Venom and Potential Applications in Veterinary Medicine. *Veterinary sciences*, 10(2), 119.
- Bay-Jensen AC et al. (2016). The need for predictive, prognostic, objective and complementary blood-based biomarkers in osteoarthritis (OA). *EBioMedicine* ;7:4-6
- Bellik Y. (2015): Bee Venom: Its Potential Use in Alternative Medicine. *Anti-Infective Agents*; 13(1): 1-14.
- Blanc M. (2010). Propriétés et usage médical des Produits de la ruche, Thèse pour l'obtention d'un diplôme de docteur en pharmacie, Université de Limoges, France.
- Buckwalter JA, Brown TD. (2004). Joint injury, repair, and remodeling: roles in post-traumatic osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*; 423:7e16.
- C.Park K K. (2015). Effects of bee venom against *Propionibacterium acnes*-induced inflammation in human keratinocytes and monocytes. *International Journal*.
- Charline D. (2021). Arthrose. sante-sur-le-net.co [Perocheau D. Les grandes maladies : arthrose. Société française de rhumatologie. www.rhumatologie.asso.fr/04-rhumatismes/grandesmaladies/0b-dossier-arthrose/sommaire-arthrose.asp 2016 m.
- Cicuttini F, Spector T. (1995). Osteoarthritis in the aged. *Epidemiological issues and optimal management. Drugs & Aging*; 6(5):409.
- Cornara L., Biagi M., Xiao J., Burlando B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers Pharmacol*; 8:412.
- Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. (2017). Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis; 390:e21-e33.
- D. (2012). Épidémiologie et facteurs de risque de l'arthrose.

Références bibliographiques

Dahdouh, F., Belhamzaoui, K., Aouadi, L., Aldahmash, W., Harrath, A. H., Plavan, G., Smaali, M. E., & Berrabah, H. D. (2023). Bee Venom Causes Oxidative Stress, Biochemical and Histopathological Changes in the Kidney of Mice. *Physiological research*, 72(4), 455-463.

Dewangan AK, Perumal Y, Pavurala N, Chopra K, Mazumder S. (2017). Preparation, characterization and anti-inflammatory effects of curcumin loaded carboxymethyl cellulose acetate butyrate nanoparticles on adjuvant induced arthritis in rats. *J Drug Deliv SciTechnol*;41:269–79.

Domerego, R., Imbert, G., & Blanchard, C. (2016). Guide pratique de la médecine des abeilles: miel, pollen, propolis, gelée royale... au quotidien.

El-Soud A., Helmy N. (2015). Honey between traditional uses and recent medicine. *Macedon*.

El-Tedawy DM, Abd-Alhaseeb MM, Helmy MW, Ghoneim AI. (2020). Systemic bee venom exerts anti-arthritic and anti-inflammatory properties in a rat model of arthritis. *Biomed Reports*;13:1.

Ferhoum, F. (2010). Analyses physico chimiques de la propolis locale selon les étages bioclimatiques et les deux races d'abeille locales (*Apis mellificaintermessa* et *Apis mellificasahariensis*) (Doctoral dissertation, Boumerdés, Université M'hamedBougara. Faculté des Sciences de L'ingénieur).

Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, Dirkse LE, Huizinga TW, Westendorp RG, Gusselkoo J. (2011). Determinants of absence of osteoarthritis in old age. *Scand J Rheumatol*;40:68–73

Han S.M., Lee G.G., Park K.K. (2012). Skin sensitization study of bee venom (*Apis mellifera* L.) in guinea pigs. *Toxicol*;28:1–4.

Hasanin AH, Mohamed RH. (2020). Telmisartan alone or in combination with etanercept improves anemia associated with rheumatoid arthritis in rats: a possible role of anti-inflammatory and reno-protective effects. *Pharmacol Reports*;72:379–88.

Hellner M., Winter D., Von Georgi R, EtMünstedt K. (2008): Apitherapy: usage and experience in German beekeepers. *eCAM*; 5: 475- 479

Henri Clément.(2015). Le traité Rustica de l'apiculture. 2015e éd. Rustica éditions RAVAZZI. G., 2003 - Abeilles et apiculteurs. Ed. De Vecchi, Paris, 155 p.

Henrotin Y et al. (2016). Osteoarthritis biomarkers derived from cartilage extracellular matrix: current status and future perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*; 59:145-8.

Hirsch R, et al. (2000). Osteoarthritis: new insights. *Ann Intern Med*;133:635e646.

Hochberg, M.C. (2012). Osteoarthritis year 2012 in review: Clinical. *Osteoarthr. Cartil.*, 20, 1465–1469.

Jaeger, P Cherin.(2011). L'arthrose: une nouvelle maladie inflammatoire? Actualités fondamentales et thérapeutiques. *Médecine & Longévité* 3 (3), 116-136..

Références bibliographiques

- Jarvholm B, et al. (2005). Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *European Journal of Epidemiology*;20(6):537-542.
- Ji J.-G., Joo I.-H., et al. (2018). Effects of ID-CBT5101 in Preventing and Alleviating Osteoarthritis Symptoms in a Monosodium Iodoacetate-Induced Rat Model. *J. Microbiol. Biotechnol*;28:1199–1208.
- Johnson MJ, Lucas GL.(2008). *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*; 89 (1): 41.
- Kim, J Y, Lee W R, Kim H, An H J, Chang Y C, Han S M, Park Y Y, Pak S et
- Kim HL, Lee HJ, Lee D-R, Choi B-K, Yang SH. (2020). Herbal composition LI73014F2 alleviates articular cartilage damage and inflammatory response in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats. *Molecules*;25:5467.
- Kim W-Y, Choi J-B. (2010). Effects of bee venom and Cervi cornu parvum pharmacopuncture in monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritis rat. *J Korean Med Rehabil*;20:61–77.
- Kim Y-M, Kim S-J, Seo I-B. (2007). Effects of Bee-venom Treatment on the Monosodium iodoacetate-induced Osteoarthritis in Rats. *J Physiol Pathol Korean Med*;21:1154–62.
- Kim, M.P., Ghorbani, A., & Zou, J. (2019). Multiaccuracy: Black-box post-processing for fairness in classification. *Proceedings of the 2019 AAAI/ACM Conference on AI, Ethics, and Society*, 247–254.
- Kraus VB et al. (2015). OARSI clinical trials recommendations: soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*;23(5):686-97.
- Kraus VB et al. (2017). OA Biomarkers Consortium. Predictive validity of biochemical biomarkers in knee osteoarthritis: data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis*;76(1):186-95.
- Kwon J.Y., Lee S.H., Na H.-S., Jung K., Choi J., Cho K.H., Lee C.-Y., Kim S.J., Park S.-H.,
- Lee H, Nam J, Jang H, Park Y, Son M, Lee I, et al. (2024). BRD2-specific inhibitor, BBC0403, inhibits the progression of osteoarthritis pathogenesis in osteoarthritis-induced C57BL/6 male mice. *Br J Pharmacol*.
- Lombardi C et Al. *Allergol*. (1998). *Immunopathol (Madr)*.
- Manninen P, et al. (2002). Physical workload and the risk of severe knee osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*; 25:32.
- Marhadour, T., Guellec, D., Saraux, A., Devauchelle-Pensec, V., Jousse-Joulin, S., & Cornec, McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*;22:363-88.
- Messier, S.P.; Legault, C.; Loeser, R.F. (2011). Van Arsdale, S.J.; Davis, C.; Ettinger, W.H.; DeVita, P. Does high weight loss in older adults with knee osteoarthritis affect bone-on-bone joint loads and muscle forces during walking? *Osteoarthr. Cartil*; 19, 272–280.
- Misra, S. K., Ye, M., Kim, S., & Pan, D. (2015). Defined nanoscale chemistry influences

Références bibliographiques

delivery of peptido-toxins for cancer therapy. *PloS one*, 10(6).

Murray, C.J.L., Barber, R.M., Foreman, et al., (2015). Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *The Lancet* 386, 2145–2191.

Nguyen LT et al. (2017). Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis. *Int J Mol Sci*;18(3). pii: E601.

Nishida C, et al. (2004). The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutrition*;7:245e250.

Nwosu LN, Mapp PI, Chapman V, et al. (2016). Blocking the tropomyosin receptor kinase A (TrkA) receptor inhibits pain behaviour in two rat models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*;75:1246-54.

P. Breville · J.-L. Le Quintrec · C. Cadet · B. Verlhac · J.-M. Vetel · O. Levy-Raynaud · C. Jeandel · E. (2015). Maheu Association gériatrie et rhumatologie (AGRHUM).

Park J.H., Kim K.H., Kim S.J., Lee W.R., Lee K.G. and Park K.K., (2010) .Bee Venom

Perocheau D. (2016). Les grandes maladies : arthrose. Société française derhumatologie. www.rhumatologie.asso.fr/04-rhumatismes/grandesmaladies/0b-dossier-arthrose/sommaire-arthrose.

Perocheau, Choi H-S, Im S, Park JW, Suh HJ. (2016). Protective effect of deer bone oil on cartilage destruction in rats with monosodium iodoacetate (MIA)-induced osteoarthritis. *Biol Pharm Bull*;39:2042–51.

Protects Hepatocytes from Tumor Necrosis Factor alpha and Actinomycin D. *Archives of Pharmacal Research*, 33(2): 215-223

Richette Pascal. (2005). Arthrose. *LA revue du praticien*55.

Rossant-Lumbroso Jacqueline, Rossant Lyonel. (2022). Arthrose : causes, symptômes et traitements. doctissimo.fr.

Rutjes, A.W.; Nüesch, E.; Sterchi, R.; Jüni, P.(2010). Therapeutic ultrasound for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst. Rev*.

Shin D.-Y., et al. (2018). Kartogenin inhibits pain behavior, chondrocyte inflammation, and attenuates osteoarthritis progression in mice through induction of IL-10;8:1–11.

Sim B.-Y., Choi H.-J., Kim M.-G., Jeong D.-G., Lee D.-G., Yoon J.-M., Kang D.-J., Park S., Stes C., Edmond B. (1981). (symbolic interaction and social policy analysis), *Symbolic interaction*, 4(1)

Su X, Song P, Meng F, Xu W, Xing H, Zhang H. (2023). Tuina Manipulation to Reduce Inflammation and Cartilage Loss in Knee Osteoarthritis Rats. *J Vis Exp Jove*.

Références bibliographiques

T.H. Hofer et al. (1985). Schweiz Med Wochenschr.

Tantawy H, Higo MA, Tag HM, Elrayess RA. (2023). THE EFFECT OF BAUHINIA VARIEGATA ETHANOLIC EXTRACT ON MONOSODIUM IODOACETATE-INDUCED OSTEOARTHRITIS IN MALE ALBINO RATS. Egypt J Zool;80:81–96.

Toivanen AT, et al. (2010). Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritisda population-based study with a follow-up of 22 years. Rheumatology;49(2):308e314.

Vaysbrot EE, Osani MC, Musetti MC, et al. (2018). Are bisphosphonates efficacious in knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials.Osteoarthri-tis Cartilage;26:154-64.

Verzijl N, et al. (2002). Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possiblemechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism;46(1):114e123.

Welch, V.; Brosseau, L.; Peterson, J.; Shea, B.; Tugwell, P.; Wells, G. (2001). Therapeutic ultrasound for osteoarthritisof the knee.Cochrane Database Syst. Rev; 4.

Zhang, Q.; Yue, J.; Golianu, B.; Sun, Z.; Lu, Y. (2017).Updated systematic review and meta-analysis of acupuncture for chronic knee pain.Acupunct.Med; 35, 3.