

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة
UNIVERSITE 20 AOÛT 1955- SKIKDA



Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

spécialité: Ecotoxicologie animale

Intitulé

La toxicité hépatique aigue du venin d'abeille (*apis mellifera intermissa*) chez les souris albinos(*swiss*) males (*mus musculus*)

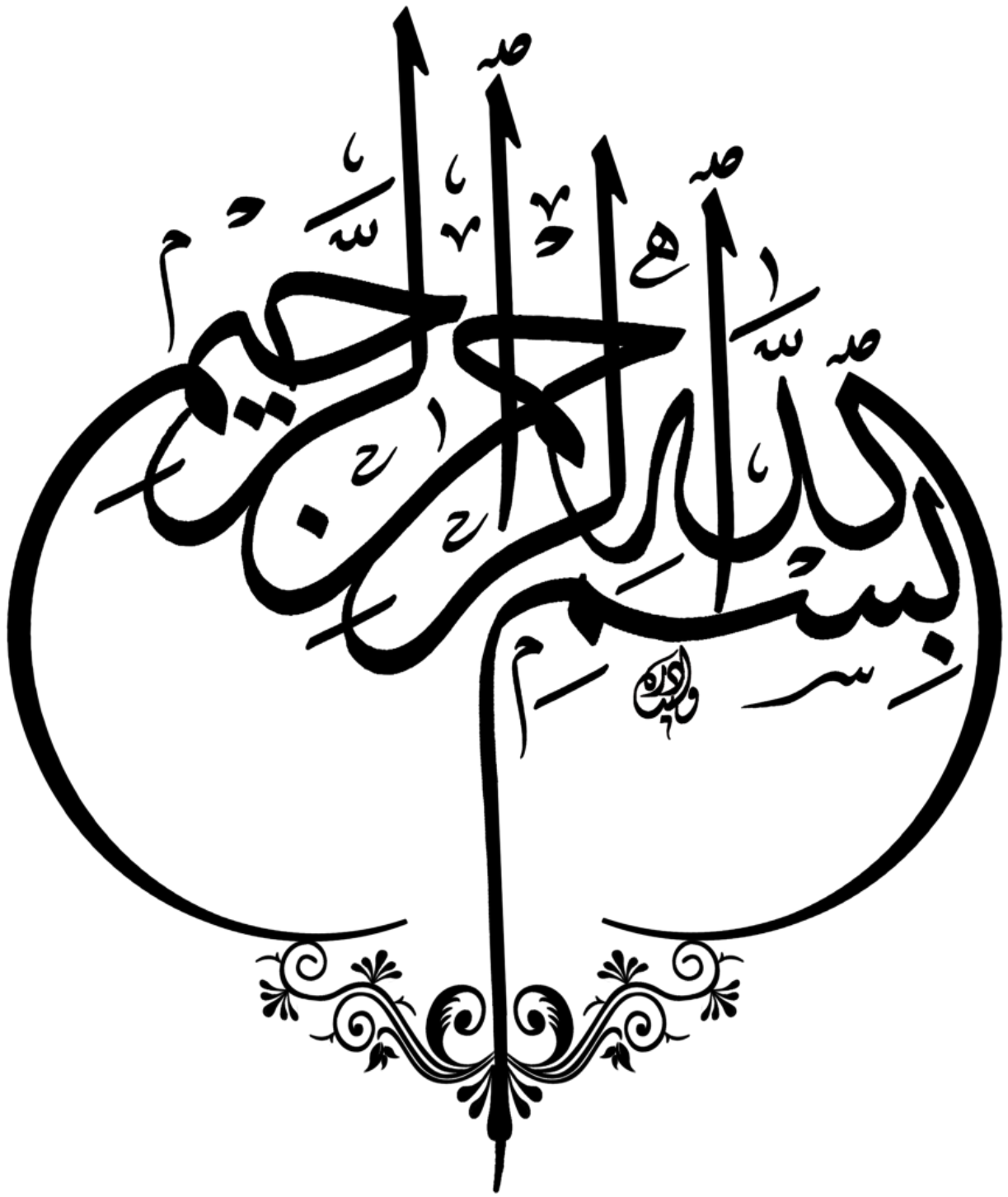
Présenté Par :

- Dakkich kenza
- Debbah Amel
- Djouimah Latifa
- Tâalbi Narimane

Membres de Jury:

Bouzebda Abd errazak	MCB	Président	Université 20 août 1955- Skikda
Dahdouh Fouzi	MCA	Directeur de mémoire	ENSET ,Azzaba Skikda
Mellahi Lamia	MAA	Examinatrice	Université 20 août 1955- Skikda

Année universitaire 2022/2023



وَأَوْحَىٰ رَبُّكَ إِلَى النَّحْلِ

أَنِ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا

وَمِنَ الشَّجَرِ

وَمِمَّا يَعْرِشُونَ

بِسْمِ اللَّهِ
أَمَّا اللَّهُ



Remerciement

Avant tout, nous remercions le mon Dieu qui a illuminé nos chemin et nous donné la force, ainsi que la bonne volonté pour achever le cursus universitaire et ce modeste travail.

Nous tenons remercier, nos promoteur Monsieur Dahdouh Faouzi pour leur aide et encouragement, leur dirigé et leur conseils.

Nous tenons remercier, le nombre jury : nous vous remercions vivement le Dr. Bouzebda Abd erazak de nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nous ne saurons trop remercier l'examinatrice Dr. Mellahi Lamai pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce modeste travail.

Un grand remerciement à toute personne qui a participé de près ou de loï dans notre travail.

Dédicaces

En premier lieu, je remercie mon Dieu tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés, permis de mener à bien ce travail. Pour avoir bien voulu juger ce travail.

Je dédie ce travail

Avant tous, à mes chers parents qui m'ont aidé de près et de loin

A mes chers frères : HOUSSEM. MOUAD et MOHAMMED

A ma sœur ARIDJ

A toutes mes chères amies : CHAIMA, AMIRA, MOUNA, et AMEL

A ma chère amie, la prochaine docteur FATIMA

A toutes ma famille DAKKICHE

KENZA

Dédicaces

A qui m'ont donné la vie, mes chères parents, ma mère HOURIYA et mon père EL-AYACHI qui m'a tout donné pour que je sois à ce niveau sans rien demandé, ses efforts réalisés année après année pour que je devienne quelqu'un de bien .

A mes frères : WAIL ET ABD ELHAY

A mes sœurs : FERAL, RAYANE

A Mon fiancé : ABD EL NOUR

A ma toute la famille paternelle et toute famille maternelle

A toute mes chères amies: ASMA, IMANE, DOUNIA

A mes quadri nôme : NARIMANE , KENZA et LATIFA.

AMEL

Dédicaces

À mes chères parents ma mère OUARDA et mon père FOUJIL qui m'ont toujours donné amour, sacrifice, affection, soutien...je ne saurais tout citer, ni trouver les mots pour les remercier Que dieu me les garde INCHALLAH.

À mes chères frères : SOHAIB ET YOUSSEF

À mes chères sœurs : YOUSSEF ET NINA

À mon neveu : AOUEB

À toute ma famille

À mes amies : MADJIDA HOUDA, YOUSSEF, MANEL, IKRAM, CHAIMA, LOUBNA.

À mes quadris : AMEL, KENZA, LATIFA

NARIMANE

Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de mes efforts :

A ceux que j'aimie le plus au monde ; mes très chers parents, pour leur sacrifices et leurs encouragements durant toute ma vie, je ne saurais jamais comment exprimer mes sentiments pour avoir veillé sur mon éducation, jamais je ne peux les remercier assez de m'avoir donné le meilleur.

A mon frère : AMIRE

A ma chère sœur : MERIEM

A ma chère amie : KENZA

•A mes sœurs, mes fidèles amis : KHAWLA, RABIAA, SANA, RACHIDA

A tout la famille DJOUIMAH ET BOUDJLIDA

LATIFA

الملخص

يعتبر التسمم بهجمات أسراب النحل مصدر قلق عالمي علي صحة الإنسان. هذه الدراسة ، خصصت لفحص تأثير سم النحل الجزائري (ABV) على وظائف الكبد عند الفئران ، تم حقن سم النحل داخل الصفاق للفئران الحية بجرعات 0.7 (D1). و 1.4 (D2) من وزن الجسم والتي تقابل على التوالي LD50 / 15 و LD50 / 10 مجم / كجم من وزن الجسم (i.p LD50 = 11.48) لمدة سبعة أيام متتالية. انخفض وزن الجسم والغذاء والماء وأوزان الكبد (الأوزان المطلقة والنسبية) بشكل ملحوظ مقارنة مع الشواهد. علاوة على ذلك ، نتج عن ABV D2 زيادة معنوية في محتوى البروتين الكلي في الدم ، والنشاط الأنزيمي للترانس اميناسات (TGP / TGO) ، والفوسفات القلوي (ALP). وفي الوقت نفسه ، لم يلاحظ أي تغييرات ملحوظة في المعايير المذكورة أعلاه في المجموعة التي تلقت ABV D1.

في الختام ، تسببت التأثيرات السامة للكبد لـ ABV بجرعات أعلى من LD50 / 15 في تغييرات ملحوظة في المعايير الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية للكبد ، والبنية النسيجية. وهكذا ، قدمت النتائج أداة قيمة في التشخيص السريري لضعف الكبد في المرضى الذين تلقوا لسعات النحل.

الكلمات المفتاحية: سم النحل الجزائري (ABV) ، السمية الكبدية ، الفئران.

Abstract

The envenomation with bee swarm attacks is a global human health concern. Herein, this study was, devoted to examine the effect of Algerian bee venom (ABV) envenomation on liver function in mice. The bee venom was intraperitoneally injected to mice in vivo at doses 0.7 (D1); and 1.4 (D2) body weight (bwt) corresponding respectively to LD₅₀/15, and LD₅₀/10 (i.p LD₅₀ = 11.48mg/kg bwt) for seven consecutive days. Body weight, food and water intake, and liver weights (absolute and relative weights) were significantly decreased compared with controls. Furthermore, ABV D2 resulted in a significant increase in serum total protein contents, and the enzymatic activity of the transaminases (TGP/TGO), and alkaline phosphatase (ALP). Meanwhile, no marked changes in the above-mentioned parameters were noticed in ABV D1. In conclusion, the hepatotoxic effects of ABV at doses higher than LD₅₀/15 caused marked changes in physiological and liver biochemical markers, and histological architecture. Thus, the results provided a valuable tool in the clinical diagnosis of liver impairment in patients received bee stings.

Keywords: Algerian bee venom (ABV), hepatotoxicity, mouse.

Résumé

L'envenimation par les attaques d'essaims d'abeilles est un problème mondial de santé humaine. Ici, cette étude a été consacrée à examiner l'effet de l'envenimation par le venin d'abeille algérien (ABV) sur la fonction hépatique chez la souris. Le venin d'abeille a été injecté par voie intrapéritonéale à des souris in vivo à des doses de 0,7 ([D1) ; et 1,4 (D2) poids corporel (pc) correspondant respectivement à LD₅₀/15 et LD₅₀/10 (i.p LD₅₀ = 11,48 mg/kg pc) pendant sept jours consécutifs. Le poids corporel, la consommation d'aliments et d'eau et le poids du foie (poids absolu et relatif) ont été significativement diminués par rapport aux témoins. De plus, l'ABV D2 a entraîné une augmentation significative de la teneur en protéines totales sériques et de l'activité enzymatique des transaminases (TGP/TGO) et de la phosphase alcaline (ALP). Pendant ce temps, aucun changement marqué dans les paramètres mentionnés ci-dessus n'a été remarqué dans ABV D1. En conclusion,

les effets hépatotoxiques de l'ABV à des doses supérieures à la DL50/15 ont provoqué des modifications marquées des marqueurs biochimiques physiologiques et hépatiques et de l'architecture histologique. Ainsi, les résultats ont fourni un outil précieux dans le diagnostic clinique de l'insuffisance hépatique chez les patients ayant reçu des piqûres d'abeilles.

Mots clés : Venin d'abeille algérienne (ABV), hépatotoxicité, souris.

Liste des Figures

Figure 01 :Morphologie de l'abeille.....	3
Figure 02 : Produits anti-inflammatoires du venin d'abeille.....	7
Figure 03 : Réaction cutanée.....	7
Figure 04: Réaction allergique.....	8
Figure 05 : Segmentation hépatique dans la segmentation de Couinaud	12
Figure 06 : Systèmes des vaisseaux situés dans le foie	14
Figure 07 : Localisation de la zone d'étude	19
Figure 08 : Les ruches de l'abeille domestique, <i>Apis mellifera</i> , intermissa, de la région de Bousaada, M'Sila	19
Figure 09 : Electro-stimulateur utilisé pour la récolte du venin d'abeille.	20
Figure 10 : Evolution du poids corporel des souris témoins et les traités par le venin d'abeille (VB) à la dose D1 (D1; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intrapéritonéal (i.p)) et à la dose D2 (D2; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC, i.p).	26
Figure 11 : La consommation alimentaire et en eau des souris témoins et les traités par le venin d'abeille (VB) à la dose D1 (D1; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intrapéritonéal (i.p)) et à la dose D2 (D2; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC,.....	26
Figure 12 :La variation du poids absolu et relatif du foie consommation des souris témoins et les traités par le venin d'abeille (VB) à la dose D1 (D1 ; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intrapéritonéal (i.p)) et à la dose D2 (D2 ; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC, i.p.....	27
Figure 13 : La variation des taux sériques de l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), la phosphatase alcaline (PAL) et les protéines totales chez les souris témoins et les traités par le venin d'abeille (VB) à la dose D1 (D1; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intra péritonéal (i. p)) et à la dose D2 (D2; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC, i. p).	28
Figure 14 : Effet hépato-histopathologiques de venin d'abeille. 5A et 5B ; Souris témoins et souris traitées par le venin d'abeille à la dose de 0.7mg/kg poids corporel montrant une structure normale du foie. 5C ; Souris traités par venin d'abeille à la dose de 1.14mg/kg poids corporel aniline montrant la présence des cellules nécrotiques et inflammatoires infiltrées. Hématoxyline- Eosine, Gr : x 400. 29.....	29

Liste des Tableaux

Tableau 01: La classification systématique de l'abeille	4
Tableau 02 : La classification systématique des abeilles mellifera	4
Tableau 03 : Les substances sèches du venin d'abeille	6

Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Chapitre 01 : Synthèse bibliographique

1. L'abeille	3
1.1. Sous espèce Apis mellifera.....	3
1.2. La classification des abeilles	3
1.2.1. Espèces de l'abeille mondiales et européennes	4
1.2.2. Espèces de l'abeille en Algérie	4
1.3. Venin d'abeille	4
1.3.1. Composition chimique.	5
1.3.2. Intérêts médicales des produits de venin	6
1.3.3. Les effets néfastes des piqûres de l'abeille.....	7
2. Le foie	8
2.1. Anatomie	8
2.1.1. Configuration externe.....	9
2.1.2. Segmentation hépatique (selon Couinaud).....	10
2.1.3. Vascularisation.....	12
2.1.3.1. La veine porte	12
2.1.3.2. L'artère hépatique propre	13
2.1.3.3. Les veines sus-hépatiques.....	13
2.2. Physiologie du foie	14
2.3. Les marqueurs biochimiques de l'exploration hépatique.....	16

Chapitre 02 : Matériels et Méthodes

1. Matériels	18
1.1. Matériel biologique.....	18
1.2. Produit naturel « Venin d'abeille ».....	18
2. Méthodes.....	20
2.1. Préparation des solutions.....	20
2.2. Prélèvement des échantillons	21

2.3. Prélèvement des organes	21
2.4. Evaluation biochimique	21
2.5.Évaluation histologique.....	21
2.6. Déshydratation :.....	22
2.7. Réalisation des blocs:.....	22
2.8. Coloration:.....	22
2.9. Analyse statistique	23

Chapitre 03 : Résultats et Discussion

1. Résultats et Discussion	25
1.1. Evaluation physiologique	25
1.2. Evaluation biochimique de l'exploration hépatique	28
1.3. Evaluation histopathologiques du foie	29
Conclusion:	31
Référence bibliographique :.....	Error! Bookmark not defined.

Introduction

Introduction

Les produits de l'abeille ont été utilisés dans la médecine traditionnelle depuis des siècles. Le venin d'abeille est une substance complexe qui contient des peptides, des enzymes et des acides aminés ayant des effets bénéfiques pour la santé humaine. Ce qui compte dans ce travail sacré est les espèces d'abeille dans le monde et en Algérie particulièrement, les caractéristiques physico-chimique et la composition du venin d'abeille, son utilisation médicale ancienne et récente, ainsi que son rôle biologique dans l'organisme. Il existe plus de 20000 espèces d'abeille dans le monde, mais seulement quelques-unes sont élevées pour la production du miel et d'autres produits apicoles. En Algérie, parmi les principales espèces on a l'*Apis mellifera intermissa* cette espèce a des caractéristiques morphologiques et comportementales distinctes qui leur permettent de s'adapter à la condition environnementale difficile du désert. La production de miel et d'autres produits de l'abeille est une activité importante pour le pays (**Aribi et Cheradid, 2020**). La composition chimique du venin d'abeille varie en fonction de l'espèce, de l'âge, du sexe, de la saison, de l'abeille, et dont l'intérêt médicale inclus, l'effet anti-inflammatoire analgésique, anti tumoral et antibactérien (**Hameurlaine, 2019**).

De plus, le venin d'abeille a été utilisé pour traiter des affections telle que l'arthrite, les douleurs neuropathiques, les allergies, et récemment dans le traitement du cancer. Les mécanismes d'action du venin d'abeille sont complexes et impliquent plusieurs voies biologiques, notamment l'inhibition de la prolifération cellulaire et la modulation de la réponse immunitaire (**Condrea et al., 1981**).

Le foie est un organe vital qui joue un rôle clé dans le métabolisme des médicaments et des toxines dans l'organisme. Des études ont montré que le venin d'abeille peut avoir des effets hépatotoxiques et perturber la fonction hépatique normale. Ces effets toxiques peuvent être dus à une réaction allergique, à une surdose ou à une interaction avec d'autres médicaments. Il est donc important de surveiller les comprendre les risques associés à l'utilisation du venin d'abeille et de patients qui en son traités (**Condrea et al., 1981**).

Il existe aussi des études concernant les effets toxicologiques sur la santé humaine et ces études expérimentales qui sont faites sur un être vivant peuvent montrer une sévère hépatotoxicité (**Ferreira et al., 1994; Reis et al., 1998; Dos Reis et al., 2004; Guimarães et al., 2004; Grisotto et al., 2006**). Les espèces du venin local (Algérie). Pour cette raison, la présente étude a menu pour examiner les effets hépatotoxiques du venin d'abeille *apis mellifera intermissa*.

Chapitre 01

Synthèse bibliographique

1. L'abeille

1.1. Sous espèce *Apis mellifera*

Les abeilles se répartissent en deux grandes catégories: les espèces sociales d'une part et les espèces solitaires d'autre part. Les abeilles sociales vivent en groupe au sein de colonies ; la plus connue est l'abeille domestique, *Apis mellifera*, également appelée abeille mellifère (Leclercq *et al.*, 2018).

L'abeille domestique se présente sous l'aspect typique d'un insecte et comporte une tête, un thorax, un abdomen, six pattes, quatre ailes, et deux gros yeux (composés et trois yeux simples). Elle est également appelée ocelles ou stemmates, son développement, comme chez la plupart des insectes, passe par les stades successifs d'œuf, de larve, et de nymphe avant de parvenir au stade adulte (Ferhoum, 2010).

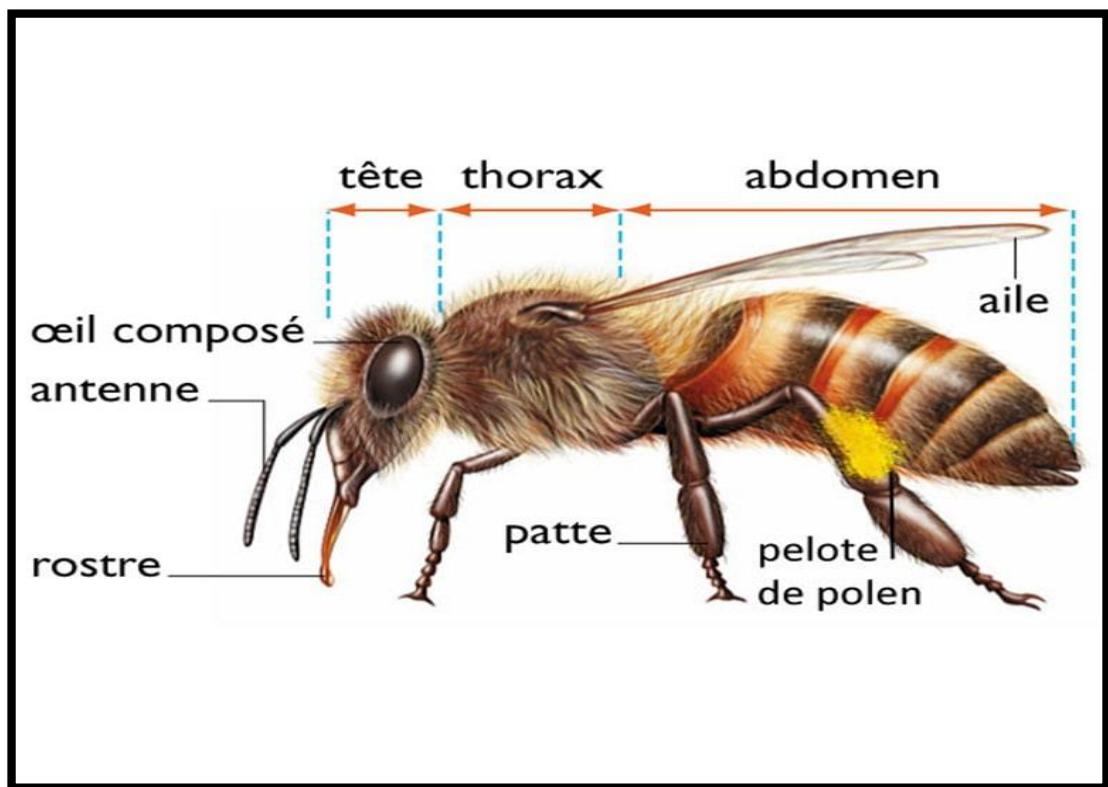


Figure 01: Morphologie de l'abeille (Fresnaye, 1965).

1.2 La classification des abeilles

Les abeilles font partie de l'ordre des hyménoptères et de la super famille des Apoidea, cette dernière comprend 6 familles, 130 genres et plus de 20.000 espèces vivant majoritairement solitaire, sauf pour une famille, celle des Apidés (Michez, 2007).

1 .2.1. Espèces de l’abeille mondiales et européennes

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

Les abeilles font partie du règne animal	
Classe	Insectes
Ordre	Hyménoptères
Super famille	Apoidea
Famille	Apidea
Genre	<i>Apis</i>
Espèces	<i>Apis mellifera</i>

1 .2.2. Espèces de l’abeille en Algérie

Tableau 02 : La classification systématique des abeilles *Apis mellifera* (**Michez, 2007**).

Règne	Animalia
Embranchement	Arthropoda
Classe	Insecta
Ordre	Hymenoptera
Sous –ordre	Apocrita
Super famille	Apoidea
Famille	Apidae
Sous famille	Apinae
Genre	<i>Apis</i>
Espèce	<i>Apis mellifera intermissa</i>

1.3. Venin d’abeille

Le venin est produit par des glandes situées à la partie postérieure de l’abdomen d’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 de 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 gout acre (**Jean, 2007**).

En plus, 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 du venin est limitée) et il a une forte odeur (durant l’extraction d’une grande quantité de venin). La production, la quantité et les composants du venin sont limités à certains facteurs tels que

l'âge, la souche, la taille, le pollen consommé et le nectar récolté (**Blanc, 2010**). Le venin est translucide, liquide et contient de nombreux peptides, enzymes et amines. La composition du venin varie en fonction de 4 paramètres (**Pik and Lawford, 1980**).

- ✓ Le type de nectar consommé.
- ✓ Le type de pollen consommé
- ✓ L'âge de l'abeille et l'espèce

1.3.1. Composition chimique.

D'après le **Tableau 03**, le venin d'abeille est composé de les glucides qui sont pour la majeure partie des glucides simples, ils représentent jusqu'à 2% du poids sec du venin, les Peptides le venin contient une grande variété de peptide et protéines:

- Méllitine : 50%
- Peptide MCD (Mas Cell Degranulation ou peptide 401) :2 ,5%
- Cardiopeptide : 0 ,7
- Sécapine :<1
- Minimine
- Procamines A et B
- Apamine : 25%
- Adolapine : 1%
- Méllitine F :<1%
- Tertiapine :<1%
- PEPTIDE MCL(Mast Cell Lytic)
- Proméllitine (**Gauldie et al., 1976**).

a. **Les enzymes** : Sont également présentes en très grand nombre dans le venin d'abeille. Les plus importantes sont :

- ✓ **La Phospholipase A2** est un enzyme contenant 128 acides aminés qui a une action synergique avec la mellitine, et assure un rôle bénéfique dans les affections rhumatismales. Elle métabolise les phospholipides membranaires en acide arachidonique qui est le substrat de la cyclo-oxygénase (COX), et la cible des anti-inflammatoires (**Babon, 2005 ; Abayi, 2021**)
- ✓ **La hyaluronidase A2** Cette enzyme augmente la perméabilité tissulaire et permet ce fait une meilleure diffusion du venin. Aussi, elle dégrade les acides hyaluroniques, ce

qui permet une diminution de la viscosité de la matrice extracellulaire. Ce processus est retrouvé dans le phénomène d'inflammation. (Muto *et al.*, 2014).

- ✓ **Les lipides** sont des molécules grasses, parmi ces lipides on trouve les phospholipides ainsi que des glucides simples (Hameurlaine, 2019).
- ✓ **Les amines biogènes**, y compris les amines biogènes on trouve l'histamine, l'acétylcholine, la dopamine et le GABA (Cousin, 2014).
- ✓ **Les émissions odorantes** Incluent la phéromone d'alarme (une substance libérée par abeille lorsqu'elle est exposée à une attaque ou menacée (Hameurlaine, 2019).

Tableau 03 : Les substances sèches du venin d'abeille (Florea, 2008).

Composons	Pourcentage
Glucide	2%
Peptide MCD	2.5%
Apamine	2.5%
Adolapine	1%
Cardiopeptide	0,7%
Phospolipase A2	11%
Hyaluronidase	3%
Autres	22,5%
Méllitine	50%
Lipide	4,5%

1.3.2. Intérêts médicales des produits de venin

L'étude de l'intérêt biologique et ou médicale de VB est inclus dans le contexte de l'api thérapie qui est l'utilisation thérapeutique médicinale de produits d'abeille ,consistant de miel, propolis, la gelée royale, le pollen, la cire d'abeille et, particulièrement le venin d'abeille (Ali , 2012). Le venin d'abeille a été utilisé comme une médecine traditionnelle pour traiter certaines maladies par ses effets antibactériens, antiviraux et anti-inflammatoires et anticancéreuses, Aussi, le venin d'abeille a été utilisé contre les maladies chroniques inflammatoires; tel que l'arthrose grâce à ses propriétés analgésiques et anti inflammatoires **figure02**. De façon intéressante, le VB a aussi été utilisé dans des humains pour traiter des maladies neurologiques avec des aspects neuro inflammatoires, comme la sclérose en plaques et la Maladie de Parkinson (Park *et al.*, 2010). L'usage traditionnel préconise aussi le

traitement par venin d'abeille dans les névralgies. Il s'avère que dans des neuropathies périphériques induites par chimiothérapie, l'apipuncture trouve son utilité (Park *et al.*, 2010).



Figure 02 : Produits anti-inflammatoires du venin d'abeille (Hameurlaine, 2019).

1.3.3. Les effets néfastes des piqûres de l'abeille

Les piqûres d'abeilles peuvent avoir divers effets sur les personnes qui en sont victimes. Douleur: piqûre d'abeille provoque généralement une douleur aiguë et instantanée au point de piqûre. La gravité de la douleur peut varier en fonction de la sensibilité individuelle et de la localisation de la piqûre. Réaction cutanée locale **Figure 03** où la zone autour de la piqûre peut devenir rouge, enflée et légèrement prurigineuse. Ces symptômes sont normaux et généralement bénins. Ils disparaissent généralement en quelques heures à quelques jours. Réactions allergiques **Figure 04** qui touchent certaines personnes peuvent développer des réactions allergiques plus graves aux piqûres d'abeilles. Ces réactions peuvent inclure de l'urticaire généralisée, des démangeaisons intenses, un gonflement important, des difficultés respiratoires, des étourdissements, voire un choc anaphylactique (Hausmann *et al.*, 2010).



Figure 03 : Réaction cutanée (Berdai *et al.*, 2011).



Figure 04: Réaction allergique (Hameurlaine, 2019).

2. Le foie

Le foie, un organe de métabolisme, stockage et détoxification situé entre le système veineux gastro-intestinal et systémique, le foie reçoit 75 % de son apport sanguin de l'intestin et de la rate via la veine port. De ce fait, il est continuellement exposé aux antigènes alimentaires, à ceux provenant de la flore intestinale, ainsi qu'à d'éventuels microorganismes pathogènes. De plus, les lymphocytes provenant de la rate doivent traverser les sinusoides hépatiques pour atteindre la circulation systémique. Le foie doit donc être le siège de mécanismes immunitaires complexes qui ont pour finalité de permettre le maintien d'un état de tolérance immunitaire envers les antigènes intestinaux tout en étant capable de déployer une réponse efficace contre les agresseurs pathogène. Elle est aussi un organe important pour le maintien de l'homéostasie systématique des lymphocytes T, régulant leur apoptose et permettant l'élimination des cellules activées devenues inutiles à l'issue d'une réaction immune. (Pontalis, 1981).

Le foie représente la glande la plus volumineuse de tout l'organisme, il pèse environ 1500g chez l'adulte, il est de couleur rouge brune, de consistance assez ferme, cependant il reste très friable.

2.1. Anatomie

Le foie se situe dans la loge sous phrénique droite de la cavité abdominale, limité par le diaphragme en haut et en dehors, le colon transverse et le méso colon transverse en bas, La région coéliqua en de dans (Klotz *et al.*, 2000). C'est un Organe très malléable, il se moule sur les parois de l'abdomen et les viscères voisins; ces éléments sont en grande partie responsables de sa morphologie externe (Castaing et Veilhan, 2006). Il est entouré partiellement de péritoine et enveloppé d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson, qui se creuse en sillons délimitant quatre lobes et qui s'invagine, sur sa face inférieure, pour former

le hile hépatique ; c'est au niveau du hile, que pénètrent et sortent les vaisseaux sanguins et les nerfs, et que sortent les vaisseaux lymphatiques et les canaux biliaires (**Castaing et Veilhan, 2006**).

2.1 .1. Configuration externe

Dans l'ensemble, le foie peut être comparé au segment supérieur d'un ovoïde dont le grand axe serait transversal à surface lisse. Il se subdivise en deux faces, diaphragmatique et viscérale ; séparées l'une de l'autre par deux bords, antérieur et postérieur.

▪ **La face diaphragmatique ou face supérieure**

Cette face est convexe, lisse, unie et regarde à la fois en haut, en avant et à droite. Sa limite antérieure est le bord antérieur du foie et sa limite postérieure est indiquée par la ligne de réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire (**Castaing et Veilhan, 2006**). La face diaphragmatique du foie est divisée en deux lobes, droit et gauche, par le ligament suspenseur du foie qui est un repli du péritoine, tendu de la face supérieure du foie au diaphragme. Le lobe droit est fortement convexe. Le lobe gauche est beaucoup plus petit que le droit, moins saillant et présente même, vers sa partie moyenne, sur le centre phrénique, en regard du péricarde, une légère inflexion appelée empreinte cardiaque parce qu'elle est déterminée par le cœur (**Henri et André, 2002**). La face supérieure se moule en haut sur la concavité du diaphragme. Sa partie latérale droite est à peu près entièrement recouverte par la cage thoracique et s'élève, comme le diaphragme, jusqu'au quatrième espace intercostal. En avant, elle entre en contact avec la paroi abdominale antérieure, le long du rebord inférieur de l'hémothorax droit (**Castaing et Veilhan, 2006**).

▪ **La face viscérale ou face inférieure**

Cette face, irrégulièrement plane, regarde en bas, en arrière, et à gauche. Elle est parcourue par trois sillons, deux sillons antéropostérieurs ou longitudinaux (gauche et droit) et un sillon transversal. Le sillon sagittal gauche est déterminé par la fissure du ligament rond, le sillon droit correspond à la fosse de la vésicule biliaire et le sillon transversal relie les deux sillons sagittaux constituant ainsi le hile hépatique (**Henri et André, 2002**). Les trois sillons de la face inférieure du foie découpent sur cette face quatre segments ou lobes : le lobe gauche, le lobe droit, le lobe carré et le lobe de Spiegel :

- Lobe gauche est en dehors du sillon antéro-postérieur gauche. Sa surface concave s'appuie et se modèle sur la face antérieure, convexe, de l'estomac (empreinte gastrique).

- Lobe droit est moins étendu sur la face viscérale que sur la face diaphragmatique du foie. Sa surface creusée de dépressions larges, superficielles, qui sont les empreintes des organes sur lesquels le lobe droit repose et se modèle.
- Lobe carré est limité par le sillon de la veine ombilicale à gauche, la fossette cystique à droite, le bord antérieur du foie en avant et le hile en arrière. Il est allongé dans le sens antéropostérieur et se rétrécit un peu d'avant en arrière. Le lobe carré recouvre la partie horizontale de l'estomac, le pylore, la partie du duodénum attenante au pylore et le segment pré pancréatique du colon transverse.
- Lobe de Spiegel est placé en arrière du hile, entre le sillon du canal veineux et le sillon de la veine cave inférieure. Il est allongé de haut en bas et appartient presque entièrement au segment postérieur de la face viscérale du foie. L'extrémité inférieure du lobe de Spiegel est occupée par deux tubercules, l'un droit, l'autre gauche, séparés l'un de l'autre par une légère dépression en rapport avec la veine porte.
- Le tubercule gauche, arrondi, est appelé tubercule papillaire.

Le tubercule droit est un tubercule caudé est ainsi appelé parce qu'il émet vers la droite un prolongement connu sous le nom de processus caudé; le processus caudé sépare l'extrémité postérieure de la fossette cystique de l'extrémité inférieure de la gouttière de la veine cave inférieure (**Castaing et Veilhan, 2006**).

2.1.2. Segmentation hépatique (selon Couinaud)

La segmentation portale est basée sur la distribution du pédicule hépatique à l'intérieur de l'organe, entouré de son appareil glissonien. La veine porte en est naturellement l'élément directeur.

La division du tronc de la veine porte en deux branches droite et gauche, définit deux foies (droit et gauche) qui ne se superposent pas à la séparation externe des deux lobes. Ces foies, gauche et droit, sont séparés par un plan désigné par Couinaud comme étant « la scissure principale ou médiane ». A la face inférieure du foie cette scissure suit le fond de la fossette cystique, coupe le hile au milieu et aboutit au bord gauche de la veine cave inférieure, définissant ainsi le pédicule hépatique gauche et droit (**Henri et André, 2002**).

Chaque branche portale se divise en deux branches définissant des secteurs (paramédianes latéraux), et la division de chaque branche sectorielle en deux branches crâiales et caudales définit des segments. Les artères ont une distribution analogue sans se superposer strictement

au cheminement portal alors que les veines sus-hépatiques se situent dans des plans distincts de ceux des segments et des secteurs (**Castaing et Veilhan, 2006**).

En résumé, la distribution du pédicule hépatique comprend cinq secteurs ; le secteur dorsal qui est à cheval sur les deux foies ; les quatre autres, paramédians et latéraux, composent le foie gauche et droit **Figure 05**.

Les secteurs sont divisibles en deux segments, sauf le secteur dorsal et latéral gauche qui restent mono-segmentaires. Ainsi on compte huit segments: ils sont numérotés sur la face inférieure du foie, en tournant autour du tronc porte, dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, le huitième segment n'apparaissant que sur la face dorsale. Chaque segment possède son propre système de vascularisation et de drainage biliaire :

- Le segment 1 correspond au lobe caudé et à la partie du foie en avant de la veine cave.
- Le segment 2 correspondant au secteur postérieur gauche.
- Les segments 3 et 4 constituant le secteur antérieur gauche, et siégeant l'un à gauche (segment 3) et l'autre à droite (segment 4) de la fissure ombilicale et du ligament rond.
- Le segment 5 correspondant à la partie inférieure et le segment 8 à la partie supérieure du secteur antérieur droit.
- Le segment 6 correspondant à la partie inférieure et le segment 7 à la partie supérieure du secteur postérieur droit (**Couinaud, 1993**).

Ainsi, le foie gauche est constitué des segments 4, 3 et 2, et le foie droit des segments 8, 7, 6 et 5. Il faut noter que les limites du segment 1 sont en fait assez imprécises, car il ne possède pas de pédicule unique et appartient par ses pédicules vasculaires glissoniens au foie droit et au foie gauche. Il est drainé par plusieurs petites veines hépatiques (les veines spigeliennes) directement dans la veine cave inférieure.

D'après (**Couinaud, 1981**), le segment 1 ne serait que la partie gauche d'un secteur dorsal, correspondant à toute la partie du foie située en avant de la veine cave. Ce secteur dorsal comprendrait un neuvième segment situé à droite et juste en avant de la veine cave.

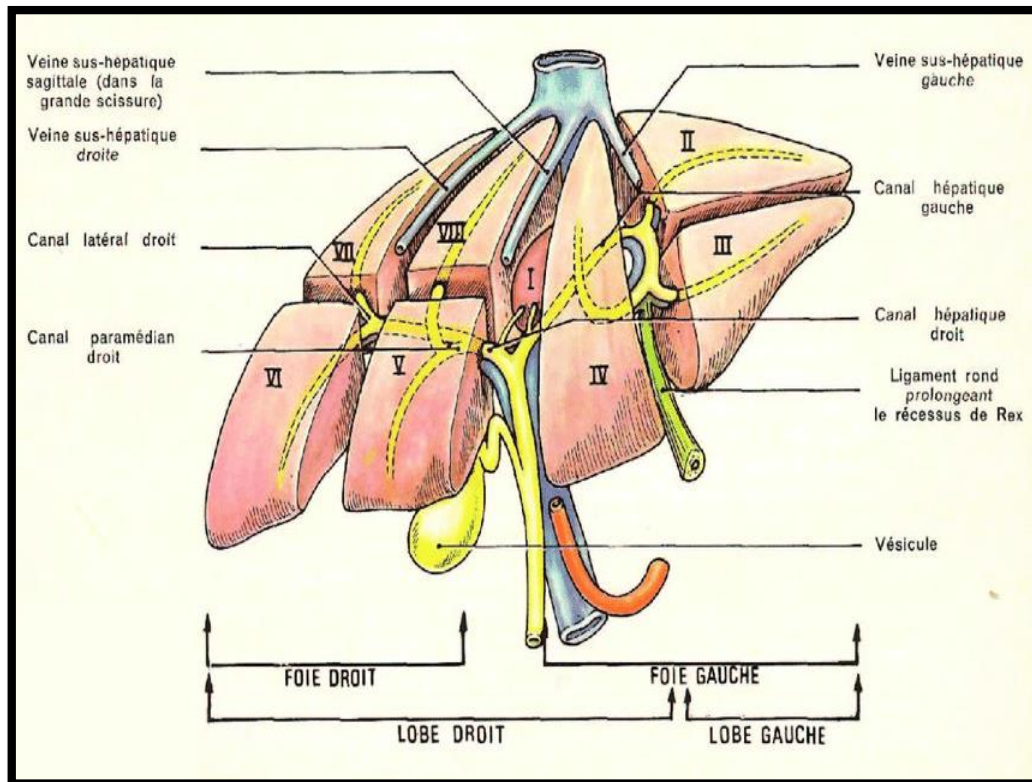


Figure 05 : Segmentation hépatique dans la segmentation de Couinaud (Couinaud, 1999).

2.1.3. Vascularisation

Le foie dissimule un vaste carrefour veineux de l'organisme, qu'un flot artériel vient encore enrichir. Il reçoit un vaisseau fonctionnel, représenté par la veine porte, et l'artère hépatique. Le sang apporté par ces deux vaisseaux, est conduit dans la veine cave et les veines sus-hépatiques.

2.1.3.1. La veine porte

La veine porte est très volumineuse, environ 75% du sang afférent, elle se divise dans le hile en deux branches droite et gauche. La branche droite est plus courte que la gauche, elle donne deux collatérales pour le lobe de Spiegel, et se ramifie dans le lobe droit. La branche gauche, avant de pénétrer dans le lobe gauche, envoie également quelques collatérales aux lobes carrés et de Spiegel (Belghiti, 2002). Les branches de la veine porte se ramifient dans le foie suivant un mode très irrégulier, donnant sans ordre de gros et de petits rameaux. Tous ces rameaux cheminent avec une ramification l'artère hépatique et un conduit biliaire, dans une gaine de la capsule de Glisson jusqu'aux espaces portes. Où chaque ramification se divise en plusieurs rameaux inter lobulaires qui s'anastomosent autour des lobules en formant des réseaux per lobulaires (Belghiti, 2002).

2.1.3.2. L'artère hépatique propre

L'artère hépatique se divise normalement au-dessous du hile et notablement au dessous de la bifurcation de la veine porte, en deux branches terminales:

- La branche gauche qui se divise très souvent, en dehors du foie, en trois branches secondaires destinées au lobe carré, au lobe de Spiegelet au lobe gauche.
- La branche droite, plus volumineuse que la gauche, peut rester indivise jusqu'à son entrée dans le parenchyme hépatique, ou bien elle se divise, après avoir donné l'artère cystique, en deux à trois rameaux.

L'artère hépatique se ramifie de la même manière que la veine porte, chacune de ces rameaux chemine dans une gaine de la capsule de Glisson avec un rameau porte et un conduit biliaire (**Belghiti, 2002**).

2.1.3.3. Les veines sus-hépatiques

Le sang apporté aux lobules hépatiques par l'artère hépatique et la veine porte sort du lobule par les veines intra lobulaires qui se jettent en dehors des lobules dans les veines su lobulaires. Ces dernières se réunissent et forment des vaisseaux de plus en plus volumineux qui reçoivent à la fois des veines de gros calibre et les veines su lobulaires voisines. En définitive, tout le sang veineux du foie est ramené à la veine cave inférieure par les troncs collecteurs appelés veines sus-hépatiques.

Il existe trois veines sus-hépatiques principales qui s'abouchent dans la veine cave : la veine sus-hépatique gauche, la veine sus hépatique médiane et la veine sus hépatique droite.

- La veine sus-hépatique gauche est située entre les deux secteurs postérieur et antérieur du lobe gauche qu'elle draine. Elle est formée par la réunion de plusieurs veines. Le tronc est généralement court et postérieur, avec parfois une partie supérieure extra parenchymateuse. Elle adhère en arrière au ligament veineux. Le plus souvent, elle rejoint le tronc de la veine sus-hépatique médiane pour former un court tronc commun. Ce tronc commun peut recevoir une veine diaphragmatique inférieure gauche.
- La veine sus-hépatique médiane est formée par la jonction de deux branches droite et gauche à la partie moyenne du foie, dans le plan du hile. Elle chemine dans la scissure principale du foie qui sépare le foie droit du foie gauche dont elle reçoit une partie du sang.

- La veine sus-hépatique droite est un très gros tronc veineux (parfois très court) qui se jette au bord droit de la veine cave. Elle draine les secteurs antérieur et postérieur du foie droit (Couinaud, 1958).

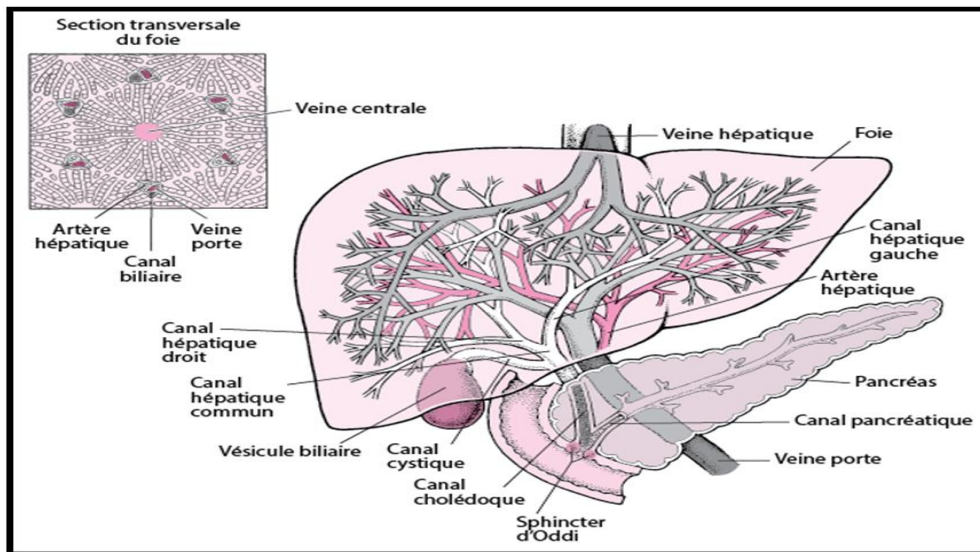


Figure 06 : Systèmes des vaisseaux situés dans le foie (Catala *et al.*, 2008).

2.2. Physiologie du foie

L'activité métabolique du foie a lieu dans les cellules parenchymateuses, qui représentent 80% de la masse organique; le foie contient également les cellules de Kupffer du système réticulo-endothélial. Les cellules parenchymateuses sont contiguës aux sinus veineux, qui véhiculent le sang en provenance de la veine porte et de l'artère hépatique, et aux canalicules biliaires, qui sont les plus petites ramifications du système biliaire.

Les substances destinées à une excrétion biliaire sont secrétées par les hépatocytes dans les canalicules, passent par les canaux intra hépatiques et atteignent le duodénum via le canal biliaire commun (Marchall et Bangert, 2005).

Le sang de la veine porte parvient au foie chargé de très nombreuses substances issues de la digestion ou de l'activité des organes du système digestif. Ces molécules sont absorbées par les cellules du foie qui sont dotées d'enzymes spécifiques et permettent leur transformation chimique. Ces modifications effectuées par le foie sont vitales pour l'organisme; elles ont pour objectifs principaux :

- Le stockage et la répartition des nutriments issus de la digestion
- La dégradation des substances toxiques
- La synthèse de la plupart des protéines du sang
- La production de la bile.

A. Métabolisme des glucides et lipides

Les glucides (glucose, fructose, galactose) sont transformés en glycogènes et stockés au sein des hépatocytes. En fonction des besoins de l'organisme, le foie retransforme ensuite ce glycogène en glucose, et le libère dans la circulation sanguine. Si les réserves de glycogène sont épuisées, les cellules hépatiques peuvent aussi synthétiser du glucose à partir d'acides aminés notamment. On parle alors de néo-glycogénèse. Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés (Mayes, 2002).

B. Synthèse des protéines sanguines

A partir des protéines et acides aminés issus de la digestion, les cellules du foie synthétisent la majorité des protéines sanguines: l'albumine toutes les globines (hémoglobine, globuline...) et les facteurs de la coagulation. En cas de dysfonctionnement hépatique, on observe donc un déficit de ces protéines dans le sang. Le manque d'albumine entraîne notamment l'ascite. Les troubles de la coagulation donnent lieu à des hémorragies (Mayes, 2002).

C. Détoxification

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme: le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits lipo-solubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydrosolubles sont reversés dans le sang, qui les mène jusqu'aux reins : ils sont éliminés par les urines. Ainsi, l'ammoniaque, qui est naturellement produite par le colon lors de la décomposition du contenu digestif, possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, celle-ci est dégradée par les cellules hépatiques en urée, puis éliminée dans les urines. Le foie joue aussi un rôle essentiel dans le cycle de décomposition de l'hémoglobine. Les globules rouges ont une durée de vie d'environ 120 jours. À l'issue de cette période, ils sont détruits dans la rate, où la dégradation de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre (Mayes, 2002).

D. Production de la bile

Les cellules du foie secrètent de la bile de façon continue. Liquide jaunâtre, la bile contient de la bilirubine, des acides biliaires, du cholestérol, de la lécithine et de nombreux autres composants. Les acides biliaires et d'autres composants de la bile interviennent dans la digestion des graisses qui se déroule dans l'intestin grêle. La bile a aussi pour fonction de transporter jusqu'à l'intestin les produits liposolubles à éliminer après leur passage dans le foie (Mayes, 2002).

2.3. Les marqueurs biochimiques de l'exploration hépatique

Les principaux marqueurs sanguins évalués seront :

- **L'ALAT** : C'est une enzyme présente essentiellement dans les cellules du foie. Physiologiquement, ses valeurs dans le sang sont faibles.
- **L'ASAT** est localisée essentiellement dans les cellules du cœur et du foie est libérée dans la circulation sanguine en cas de lésions des cellules cardiaques, hépatiques ou musculaires.
- **La phosphatase alcaline (PAL)** : Des concentrations très élevées de PAL peuvent indiquer que les canaux biliaires sont plus ou moins obstrués ou se trouvent en situation d'inflammation, ou que le foie est infiltré par une tumeur.
- **La bilirubine** : C'est un pigment biliaire qui provient de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine ;
- **L'albumine** : Protéine la plus abondante dans le sang, elle permet à l'eau de ne pas s'échapper des vaisseaux sanguins, elle nourrit les tissus, elle transporte les hormones, les vitamines, les médicaments et les ions à travers l'organisme. Elle est très sensible à toute atteinte hépatique.
- **Les protéines totales** : Leur mesure reflète le statut nutritionnel et permet de dépister certaines pathologies du foie ou du rein, notamment.
- **La Gamma-glutamyl transférase (GGT)** : Cette enzyme participe au métabolisme des acides aminés.
- **Lactate déshydrogénase (LDH)** : Cette enzyme de transfert d'hydrogène participe au métabolisme des glucides de différents organes et tissus (**Berthélémy, 2015**).

Chapitre 02

Matériels et Méthodes

1. Matériels

1.1. Matériel biologique

Nous avons travaillé sur des souris mâles, *Swiss albinos* (*Mus musculus*), pesant entre 18 et 22g et fournies par l'annexe de Kouba de l'Institut Pasteur de l'Algérie. Les souris d'expérimentation sont hébergés dans l'animalerie du laboratoire où règne une température constante ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) et une photopériode naturel (12 h jour/12h nuit) et une humidité d'environ 40%. Les animaux ont accès à volonté à l'eau et à la nourriture (Office Nationale de l'Alimentation de la wilaya d'El- Taref),

1.2. Produit naturel « Venin d'abeille »

L'étude a basé sur l'utilisation du venin d'abeille local, *Apis mellifera, intermissa*, obtenu de la région du Bousaada M'Sila (Nord-centre d'Algérie), sous forme d'une poudre (forme lyophilisée). Le venin d'abeille a été collecté de l'abeille par la méthode de l'électrostimulation, où l'abeille est exposée à un choc électrique de faible courant alternatif discontinu de 20 ou 25 volts. Le système d'extraction utilisé est composé d'une plaque de verre collectrice surmontée d'une série de fils éclectique métalliques, et il est placé horizontalement au-dessus de la ruche (il sert de fermeture). L'appareil peut être branché à partir du moment où une première abeille se posent 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. 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). Après le prélèvement, il reste encore trois autres opérations à réaliser avant d'obtenir un produit commercialisable, y compris 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.



Figure 07 : Localisation de la zone d'étude



Figure 08 : Les ruches de l'abeille domestique, *Apis mellifera*, intermissa, de la région de Bousaada, M'Sila

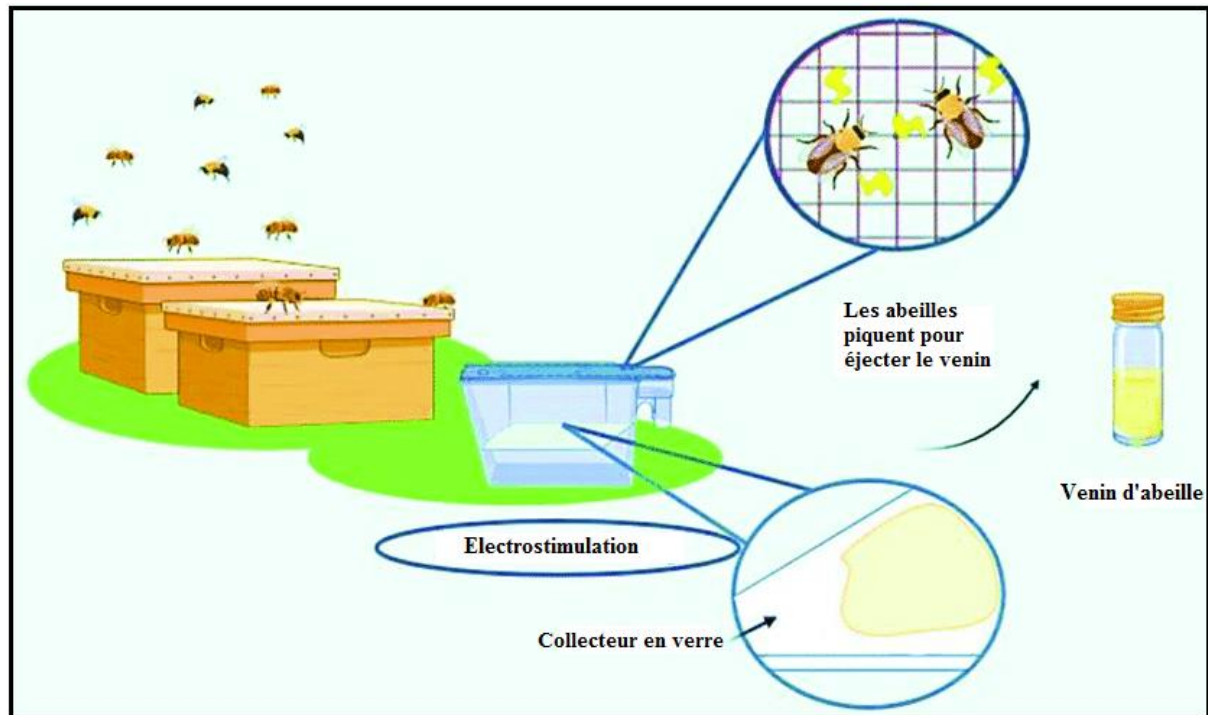


Figure 09 : Electro-stimulateur utilisé pour la récolte du venin d'abeille.

2. Méthodes

2.1. Préparation des solutions

a. Venin d'abeille

La poudre lyophilisée de venin d'abeille algérienne (VBA) a été obtenue à partir d'abeilles domestiques, *Apis mellifera intermissa*, de la région de la ville de M'Sila (nord-est de l'Algérie), selon une méthode précédemment décrite (Azevedo-Marques *et al.*, 1992). Le venin d'abeille a été dissout dans une solution saline normale NaCl 0.9%

b. Les lots expérimentaux

Vingt-quatre (24) souris males ont été réparties de manière aléatoire en trois groupes d'expositions :

- ❖ **Groupe 1** : Souris témoins (T) recevant une injection intrapéritonéale de 0.2ml NaCl 0.9%
- ❖ **Groupe 2 [Venin d'abeille D1]**:Souris recevant une injection intrapéritonéale à raison de 0.7mg/kg poids corporel (PC).
- ❖ **Groupe 3 [Venin d'abeille D2]**: Souris recevant une injection intrapéritonéale de venin d'abeille à raison de 1.14mg/kg poids corporel (Etude préliminaire).

Les doses D1 et D2 de venin d'abeille correspond respectivement, $1/15^{\text{eme}}$ de la dose létale moyenne (DL50), et $1/10^{\text{eme}}$ de DL50. La DL50 de venin d'abeille d'Algérie injecté par voie intrapéritonéale aux souris males albinos a été déterminé dans une étude préliminaire réalisée par Dr. Faouzi Dahdouh (**Résultats sont en cours d'être publié**).

Ces traitements sont poursuivis pour tous les groupes durant une semaine. Les animaux témoins et traités ont été pesés chaquejour, afin d'en déduire l'évolution de la courbe du poids corporel.

2.2. Prélèvement des échantillons

Après 7 jours de traitement, les groupes sont sacrifiés (par décapitation) et le sang est immédiatement recueilli dans des tubes secs polyéthylènes étiquetés. Les échantillons sanguins sont en suite 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 hépatique.

2.3. Prélèvement des organes

Après la dissection, le foie de chaque animale a été prélevés, débarrassés de leurs tissus adipeux, rincés dans une solution chlorure de sodium (NaCl) à 0.9%, et ensuite sont puis pesés et conservés dans une solution de formaldéhyde de 40%, jusqu'au moment de faire les coupes histologiques.

2.4. Evaluation biochimique

Les paramètres biochimiques sériques de la fonction hépatique, qui sont :L'alanine aminotranférase (ALT) est une transaminase connue sous le nom de transaminase glutamique pyruvique (TGP), l'aspartate aminotransférase (AST) connue sous le nom de transaminase glutamino-oxalacétique (TGO) est untransaminase qui catalyse le transfert du groupe aminé du L-aspartae vers le α -cétoglutarate pour donner le L- glutamate et l'oxaloacétate, phosphatase alcaline(PAL), et taux des protéines totales ont été déterminés par une méthode colorimétrique en utilisant l'automate biochimique (POCT), BA-PA-120, Japon) d'un laboratoire clinique à Annaba.

2.5.Évaluation histologique

Les coupes histologiques ont été réalisées auservice d'anatomie pathologie d'une clinique privée d'Annaba (NIHA), suivant la technique classique de (**Houlot, 1984**).

- Le foie de chaque animal sont retirés de formaldéhyde et sont coupés à l'aide de couteaux tranchant à fin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1 à 2 cm² et une épaisseur proche de 1.5mm.
- Les prélèvements réalisés sont alors mis dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

2.6. Déshydratation :

Les échantillons sont ensuite déshydratés pendant 12 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus et cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'alcool éthylène glycol de concentration croissante (70%, 80%,90%,100%). La déshydratation peut être accélérée par l'agitation rapide grâce à des automates spéciaux.

2.7. Réalisation des blocs:

Les tissus sont alors plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Les tissus étant maintenu et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils "dits à inclusion " refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu. La réalisation des coupes minces de quelques microns (5 µm en moyenne) sont possibles grâce à des appareils spéciaux appelés " Microtomes ". Ces coupes sont étalées sur des lames porte-objet, déplissées et fixés sur la lame par l'utilisation d'une eau gélatineuse chauffée.

2.8. Coloration:

Pour la coloration, on a utilisé la technique à l'Hématoxyline- Eosine ou (Hématéine-Eosine); qui nécessite la présence de l'alcool acide ((95% Éthanol 2578 ml, d'H₂O 950ml, HCl 9ml) et solution d'Eosine (100ml Eosine solution aqueuse à 3%, 125ml alcool éthylique à 95%, 375 ml eau distillée et 2 gouttes d'acide acétique). La coloration suit les étapes suivantes :

- 1) Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau du robinet puis rincer à l'eau distillée.
- 2) Immerger dans un bain d'Hématoxyline de Harris (06 minutes) qui colore en bleu violacée les structures basophiles (noyaux).
- 3) Différencier les coupes dans l'alcool acide (1 à 2 plongées); déposer ensuite les lames dans un bain d'eau du robinet et vérifier la différenciation au microscope.
- 4) Bleuir dans un bain d'eau ammoniacale.
- 5) Immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore les structures acidophiles (cytoplasme).
- 6) Enfin déshydrater, éclaircir et monter les lames à Eukitt. Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet.
- 7) Les coupes histologiques sont ensuite observées par microscope optique (Lutzdialuxe 22), les images ont été photographiées à l'aide d'un appareil photo (Leicaunile MP48).

2.9. 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 – 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. Résultats et Discussion

1.1. Evaluation physiologique

La **Figure 10** montre que l'évolution du poids corporel varie presque similairement pendant les trois premiers jours du traitement. Ensuite, il commence de varier différemment en comparaison avec les souris témoins. Chez les souris traitées par le venin d'abeille à 1.14mg/kg poids corporel (DL50/10 ; VB PC), l'évolution du poids corporel devient progressivement décroissante. Cependant, les souris recevant le venin d'abeille (VB) de la faible concentration 0.7mg/kg poids corporel (DL50/10 ; VB PC) montrent une similarité claire dans l'évolution du poids corporel en comparaison avec les souris témoins. De plus, la **Figure 11** montre que la consommation alimentaire et en eau ont diminué significativement chez le lot traité par le venin d'abeille à 1.14mg/kg poids corporel (DL50/10 ; VB PC) ($P < 0.05$), mais non significative chez le lot de 0.7mg/kg poids corporel (DL50/10 ; VB PC) en comparaison avec le lot témoin. En revanche, la **Figure 09** montre que le poids absolu et relative du foie a augmenté significativement ($P < 0.05$) après traitement par VB à 1.14mg/kg PC par rapport aux témoins, et non significativement suivant le traitement par la faible dose de VB 0.7mg/kg PC. Selon les littérature, la variation du poids corporel des animaux d'expérimentation est un critère important pour évaluer la toxicité des différents polluants (**Yavasoglu et al., 2008**). Dans cet contexte, notre résultat concernant la diminution de la croissance corporelle chez les animaux traités par le VB concorde avec celle de (**Reis et al., 1998 ; Grisotto et al., 2006**), qu'ont proposés que la diminution du poids corporel est probablement dû aux effets toxiques de VB sur la physiologie de l'organisme, en influençant sur l'absorption et le transport des éléments nutritifs dans l'organismes l'élimination des métabolites toxiques par les reins, et par conséquent, les animaux souffrants les effets toxiques consomment peu d'aliment et de l'eau (**Alqutub et al., 2011**). L'augmentation des poids de l'organe métabolique a été rapporté dans les travaux de (**Badria et al., 2017 ; Al-Shaeli et al., 2022**), suggérant l'induction de l'hypertrophie tissulaire due à la nécrose des hépatocytes.

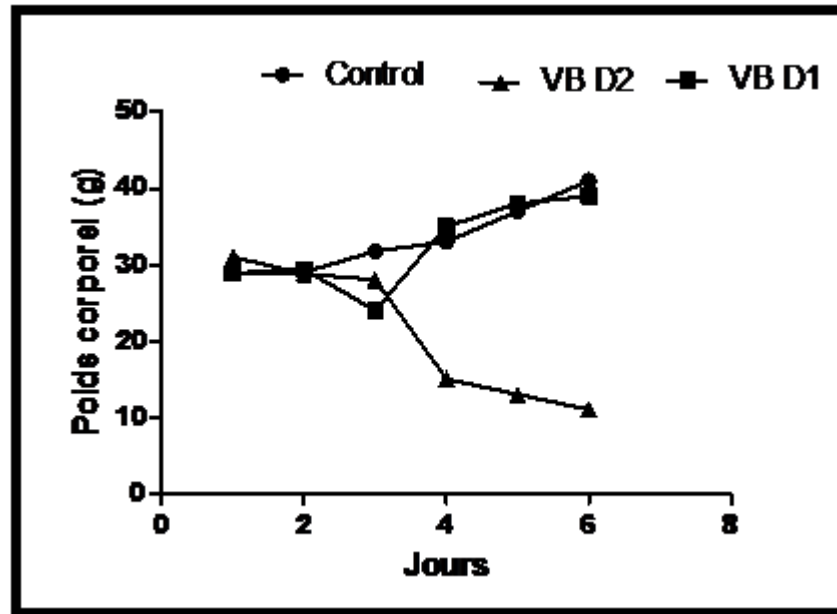


Figure 10 : Evolution du poids corporel des souris témoins et les traités par le venin d’abeille (VB) à la dose D1 (D1; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intrapéritonéal (i.p)) et à la dose D2 (D2; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC, i.p).

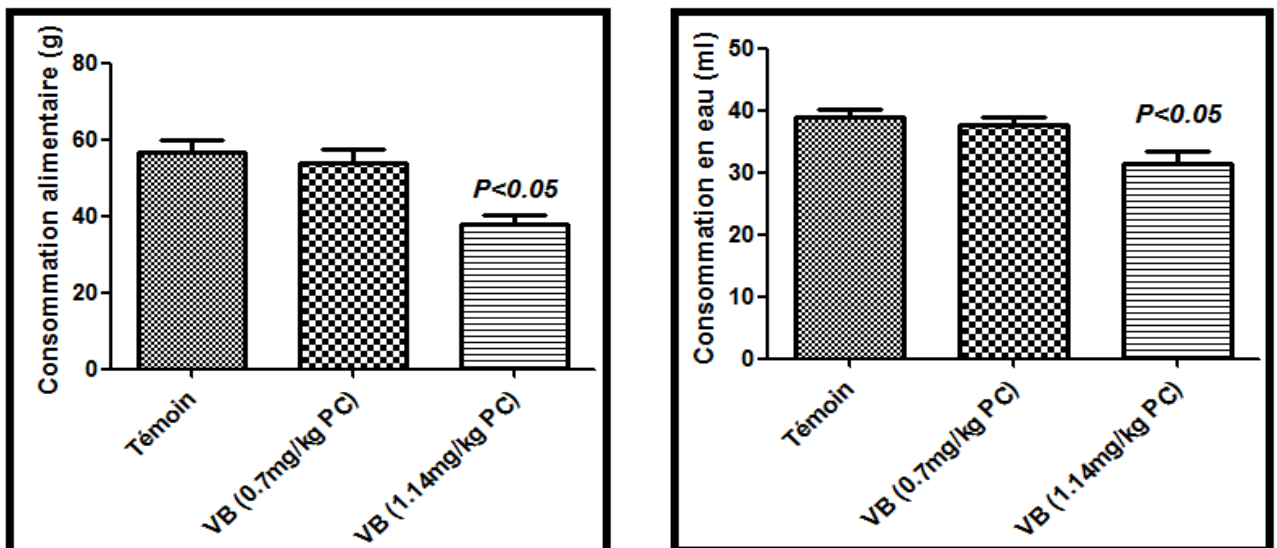


Figure 11 : La consommation alimentaire et en eau des souris témoins et les traités par le venin d’abeille (VB) à la dose D1 (D1; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intrapéritonéal (i.p)) et à la dose D2 (D2; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC,

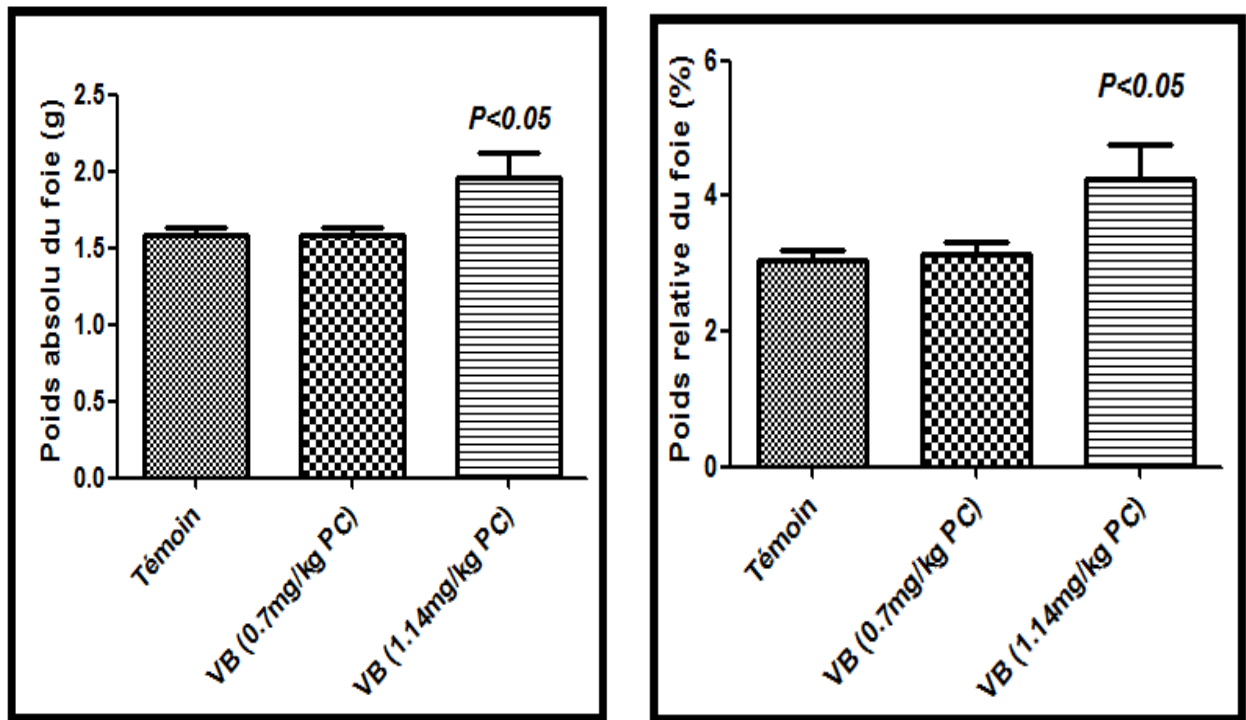


Figure 12 : La variation du poids absolu et relative du foie consommation des souris témoins et les traités par le venin d'abeille (VB) à la dose D1 (**D1**; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intrapéritonéal (i.p)) et à la dose D2 (**D2**; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC, i.p

1.2. Evaluation biochimique de l'exploration hépatique

D'après la **Figure 13**, les marqueurs majeures de la fonction hépatique, y compris le taux de l'asparate aminotransferase (ASAT), l'alanine aminotransferase (ALAT), la phosphatase alcaline (PAL) et les protéines totales ont augmenté significativement chez les souris recevant le traitement par le venin d'abeille à 1.14mg/kg poids corporel (DL50/10 ; VB PC) en comparaison avec ceux des témoins. Cependant, aucun changement biochimique n'a été observé chez les souris traitées par le VB à la dose de 0.7mg/kg PC.

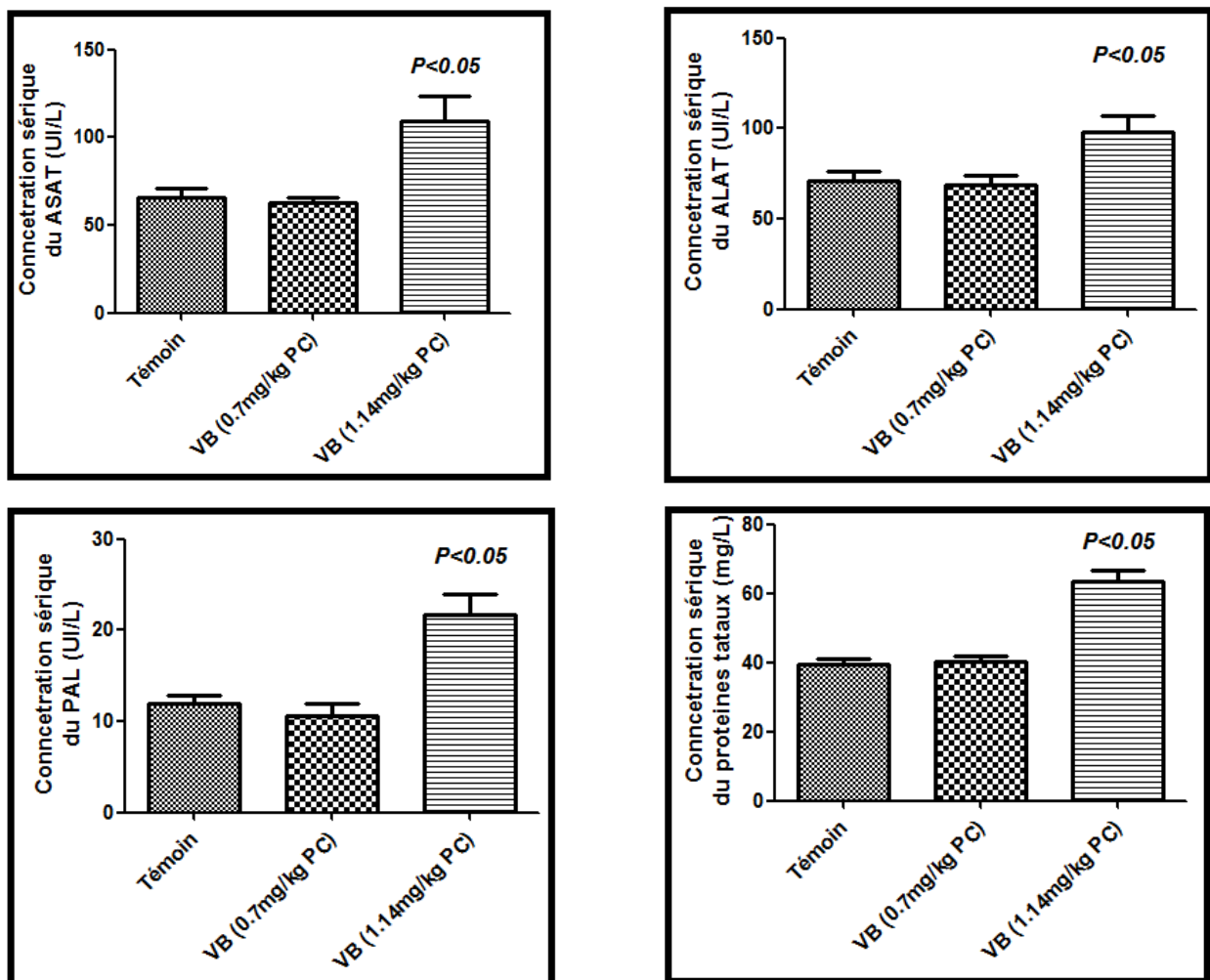


Figure 13 : La variation des taux sériques de l'asparate aminotransferase (ASAT), l'alanine aminotransferase (ALAT), la phosphatase alcaline (PAL) et les protéines totales chez les souris témoins et les traitées par le venin d'abeille (VB) à la dose D1 (D1; 0.7mg/kg = DL 50/15 ; poids corporel (PC), injection intra péritonéale (i. p)) et à la dose D2 (D2; 1.14mg/kg = DL50/10 ; PC, i. p).

1.3. Evaluation histopathologiques du foie

Dans les groupes témoin et traite par le venin d'abeille à la dose de 0.7mg/kg poids corporel (Figure 13A et 13B), ont révélé une structure normale des hépatocytes. Cependant, les souris traitées par le venin d'abeille à la dose de 1.14mg/kg poids corporel montrent la présence des nécroses cellulaires, et des cellules inflammatoires infiltrées. Jusqu'à maintenant, les atteintes tissulaires du foie suivant l'intoxication par le venin d'abeille est male élucidé (Al-Shaeli *et al.*, 2022).

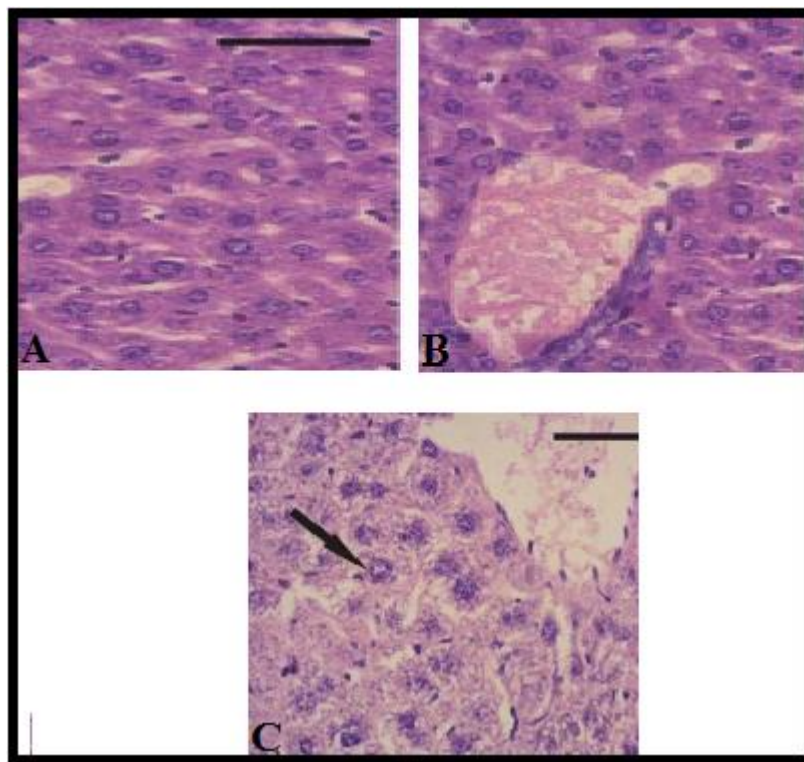


Figure 14 :Effet hépato-histopathologique de venin d'abeille. 14A et 14B ; Souris témoins et souris traitées par le venin d'abeille à la dose de 0.7mg/kg poids corporel montrant une structure normale du foie. 14C ; Souris traités par venin d'abeille à la dose de 1.14mg/kg poids corporel aniline montrant la présence des cellules nécrotiques et inflammatoires infiltrées. Hématoxyline- Eosine, Gr : x 400.

Conclusion

Conclusion:

La présente étude a montré que l'injection intrapéritonéale du venin d'abeille collecté de l'Algérie (*Apis mellifera intermissa*) à raison de 1.14mg/kg poids corporel (PC) a induit une diminution importante de poids corporels et de consommation alimentaire et en eau. Cependant, les marqueurs biochimiques de l'exploration hépatique (ALAT, ASAT, ALP, albumine et protéines totales) dans le sérum ont augmenté significativement en comparaison avec les animaux témoins et ceux recevant 0.76mg/kg PC de VB, montrant aucun changement remarquable de ces paramètres.

Références bibliographique

Les références

- Abayi, D. M., & Mengome, E. M. (2021). Lésions oculaires par piqûre d'abeille: à propos d'un cas. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 44(4), e191-e193.
- Ali, M. A. A. S. M. (2012). Studies on bee venom and its medical uses. *Int J Adv Res Technol*, 1(2), 69-83.
- Alqutub, A. N., Masoodi, I., Alsayari, K., & Alomair, A. (2011). Bee sting therapy-induced hepatotoxicity: A case report. *World journal of hepatology*, 3(10), 268.
- Al-Shaeli, M., Al-Juboori, R. A., Al Aani, S., Ladewig, B. P., & Hilal, N (2022). Natural and recycled materials for sustainable membrane modification: Recent trends and prospects. *Science of the Total Environment*,
- ARIBI, A,& CHERADID,H,(2020),Impact des insecticides sur la physiologie des abeilles domestiques (Hyménoptera,Apidae).
- 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.
- Azevedo-Marques MM, Ferreira DB, Costa RS. Rhabdomyonecrosis experimentally induced in Wistar rats by Africanized bee venom. *Toxicon*. 1992;30(3):344-8.
- Babon, A. (2005). La liaison aux membranes de la Phospholipase A2 de venin d'abeille appliquée à la vaccination par les cellules dendritiques (Doctoral dissertation, Paris, Muséum national d'histoire naturelle).
- Badria, F., Fathy, H., Fatehe, A., Elimam, D., & Ghazy, M. (2017). Evaluate the cytotoxic activity of honey, propolis, and bee venom from different localities in Egypt against liver, breast, and colorectal cancer. *J Apither*, 2(1), 1-4.
- Belghiti, J. (2002). L'anatomie du Foie. 127, 416-417.
- Berdai, M. A., Labib, S., El Balbal, M., & Harandou, M. (2011). Piqures massives par un essaim d'abeilles chez un enfant. *Pan African Medical Journal*, 10.
- Berthélémy, S. (2015). Le bilan hépatique. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(544), 59-61.

- Blanc Mickaël : Propriétés et usage médical des Produits de la ruche, Thèse pour l'obtention d'un diplôme de docteur en pharmacie, Université de Limoges, France, 2010
- Castaing , D; Veilhan , L.A. (2006). Anatomie du foie et des voies biliaires. (E. SAS, Éd.) Paris.
- Catala, M., Andre, J. M., Katsanis, G., & Poirier, J. (2008). Histologie: organes, systèmes et appareils. *CHUPS. jussieu.fr/histo/histop2/peau.html*.
- Cheon, S. Y., Chung, K. S., Roh, S. S., Cha, Y. Y., & An, H. J. (2017). Bee venom suppresses the differentiation of preadipocytes and high fat diet-induced obesity by inhibiting adipogenesis. *Toxins*, 10(1), 9.
- Condrea, E., Fletcher, J. E., Rapuano, B. E., Yang, C. C., & Rosenberg, P. (1981). Effect of modification of one histidine residue on the enzymatic and pharmacological properties of a toxic phospholipase A2 from *Naja nigricollis* snake venom and less toxic phospholipases A2 from *Hemachatus haemachatus* and *Naja naja atra* snake venoms. *Toxicon*, 19(1), 61-
- Couinaud , C. (1981.). Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. (Couinaud, Éd.)
- Couinaud , C;. (1993). L'abord chirurgical du secteur dorsal du foie. (119), 485.
- Couinaud, C. (1999). Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary
- Couinaud, C., & Nogueira, C. (1958). Les veines sus-hépatiques chez l'homme. *Acta anatomica*, 34(1-2), 84-110.
- Cousin Laurent : L'abeille et le conseil à l'officine, Thèse pour l'obtention d'un diplôme de docteur en pharmacie, Université de POITIERS, France, 2014.
- dos Reis, M. A., Costa, R. S., Coimbra, T. M., Dantas, M., & Gomes, U. A. (2004). Renal changes induced by envenomation with Africanized bee venom in female Wistar rats. *Kidney and Blood Pressure Research*, 20(4), 271-277.
- Ferhoum, F. (2010). *Analyses physico chimiques de la propolis locale selon les étages bioclimatiques et les deux races d'abeille locales (Apis mellificaintermissa et Apis mellificasahariensis)* (Doctoral dissertation, Boumerdés, Université M'hamedBougara. Faculté des Sciences de L'ingénieur).

- Ferreira, D. B., Costa, R. S., Oliveira, J. S. M., & Muccillo, G. (1994). Cardiac noradrenaline in experimental rat envenomation with Africanized bee venom. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 45(8), 507-511.
- Florea, A., Varga, A. P., & Matei, H. V. (2018). Ultrastructural variability of mitochondrial cristae induced in vitro by bee (*Apis mellifera*) venom and its derivatives, melittin and phospholipase A2, in isolated rat adrenocortical mitochondria. *Micron*, 112, 42-54.
- Fresnaye, j. (1965). Etude biométrique de quelques caractères morphologiques de l'abeille noire française (*apis mellifica mellifica*) *Annales de l'abeille*, 8(4), 271-283.
- Gauldie J., Hanson J. M., Rumjanek F. D., 1976. Shipolini, R. A. & Vernon, C. A. The peptide components of bee venom. *Eur. J. Biochem.* 61, 369–376
- Grisotto, L. S., Mendes, G. E., Castro, I., Baptista, M. A., Alves, V. A., Yu, L., & Burdmann, E. A. (2006). Mechanisms of bee venom-induced acute renal failure. *Toxicon*, 48(1), 44-54.
- Grisotto, L. S., Mendes, G. E., Castro, I., Baptista, M. A., Alves, V. A., Yu, L., & Burdmann, E. A. (2006). Mechanisms of bee venom-induced acute renal failure. *Toxicon*, 48(1), 44-54.
- Guimarães, J. V., Costa, R. S., Machado, B. H., & Reis, M. A. D. (2004). Cardiovascular profile after intravenous injection of Africanized bee venom in awake rats. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 46, 55-58

- Hameurlaine, H. (2019). *Propriétés biologiques du venin d'abeille* (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun TIARET).
- Han, S. M., Lee, G. G., & Park, K. K. (2012). Acute dermal toxicity study of bee venom (*Apis mellifera* L.) in rats. *Toxicological research*, 28, 99-102.
- Hausmann, O., Jandus, P., Haerberli, G., Müller, U. R., & Helbling, A. (2010, October). Allergie aux venins d'insectes—les piqûres de guêpes et d'abeilles en sont les principaux déclencheurs. In *Forum Med Suisse* (Vol. 10, pp. 698-704).
- Henri, R.; André, D;. (2002). Anatomie humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle (éd. XIV). (Masson, Éd.) Paris.
- Houlot, R. (1984). Techniques d'histologie et de cytologie. Paris: Edition Maloine
- JEAN.M, 2007, le guide de l'apiculture, Aix-en-provence, France, 23, 206, 225, 249p.
- Klotz, F; Nicolas, X; Debonne, J.M; Garcia, JF; Andreu, JM. (2000). Kystes hydatiques du foie. 7(23), 16. Paris
- Leclercq, G., Gengler, N., & Francis, F. (2018). How human reshaped diversity in honey bees (*Apis mellifera* L.): a review. *Entomologie Faunistique-Faunistic Entomology*.
- Marchall.W et Bangert.S.K (2005). Biochimie médicale, physiopathologie et diagnostic. Edition Elsevier, pp : 59-99
- Mayes, P. A. (2002). Bioénergétique et métabolisme des glucides et des lipides. *Biochimie de Harper*, 123.
- Michez, D. (2007). La nouvelle classification des abeilles (Hymenoptera, Apoidea, Apiformes) ou la chute de l'abeille mellifère (*Apis mellifera* L.) de son piédestal. 2. *Brèves*.
- Michez, D. (2007). La nouvelle classification des abeilles (Hymenoptera, Apoidea, Apiformes) ou la chute de l'abeille mellifère (*Apis mellifera* L.) de son piédestal. 2. *Brèves*.
- Muto et al., 2014 Hyaluronan digestion controls DC migration from the skin. The Journal of clinical investigation. 3 mars 2014. Vol. 124, n° 3, pp. 1309-1319. DOI 10.1172/JCI67947. PMID: 24487587 PMCID: PMC3934161.
- Park J.H., Kim K.H., Kim S.J., Lee W.R., Lee K.G. and Park K.K., 2010. Bee Venom Protects Hepatocytes from Tumor Necrosis Factor alpha and Actinomycin D. *Archives of Pharmacal Research*, 33(2): 215-223

- Pik, J. R., & Lawford, H. G. (1980). The use of bee venom melittin to assess the topography of membrane vesicles derived from *Paracoccus denitrificans*. *Canadian Journal of Biochemistry*, 58(10), 996-1003.
- Pontalis, J. B. (1981). Non, deux fois non. Tentative de définition et de démantèlement de la "réaction thérapeutique négative.". *Nouvelle revue de psychanalyse*.
- Reis, M. A. D., Costa, R. S., Coimbra, T. M., & Teixeira, V. P. (1998). Acute renal failure in experimental envenomation with Africanized bee venom. *Renal failure*, 20(1), 39-51.
- Reis, M. A. D., Costa, R. S., Coimbra, T. M., & Teixeira, V. P. (1998). Acute renal failure in experimental envenomation with Africanized bee venom. *Renal failure*, 20(1), 39-51.
- Safak, S., Dirim, A. B., Solakoglu, S., Garayeva, N., Demir, E., Artan, A. S., ... & Turkmen, A. (2023). Nephrotic syndrome and acute tubular injury after bee stings in a beekeeper: expanding the electron microscopic findings of bee venom-induced renal injury. *International Urology and Nephrology*, 1-2.
- Yavasoglu A, Karaaslan MA, Uyanikgil Y, Sayim F, Ates U, Yavasoglu NU. Toxic effects of anatoxin-a on testes and sperm counts of male mice. *ExpToxicolPathol*. 2008; 60(4-5):391-6.