

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

جامعة 20 اوت 1955-سكيكدة

UNIVERSITE 20 AOUT 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 : Science Biologique

Spécialité : Ecotoxicologie Animal

Intitulé :

Effet curatif du venin d'abeille (*Apis mellifera intermissa*) chez les souris anémiques

Présenté Par :

- Boulassel Imane
- Boulassel Moufida
- Chellia Amina
- Otmani Amani Ikram

Membre de Jury:

Mr. Bouzebda Abderrezak (MCB) Président Univ .du 20 Août 1955 – Skikda

Mr. Dahdouh Fouzi (MCA) Promoteur ENSET Skikda

Mr. Melahi lamia (INF) Examinatrice Univ .du 20 Août 1955 – Skikda

Année universitaire 2023/2024

Remerciement

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail. Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadrant **Dr. Dahdouh Faouzi** d'avoir accepté avec toute modestie de nous encadrer et nous avoir accordé sa confiance. Nous lui remercions également pour tout le savoir qu'elle nous a transmis durant notre cursus universitaire. Nous adressons aussi nos sincères remerciements à la présidente ainsi que tous les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'évaluer notre modeste travail. Nos vifs remerciements à tous nos professeurs, aux doctorants, techniciens de laboratoires, camarades de classe et personnels du département de Biologie pour leurs contributions à notre réussite. Notre reconnaissance s'adresse aussi à nos familles et nos amis pour leur encouragement et support inconditionné.*

Dédicaces:

Je remercie en premier lieu Allah le miséricordieux de m'avoir donnée la force,

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

*À l'âme de mon père «**Ammar Boulassel**» Que Dieu le Tout-Puissant lui accorde sa sainte miséricorde.*

*À ma chère mère **Hinda**. Pour ses sacrifices, son soutien, son amour et son Encouragement . Que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.*

*À mes frères **Abdrraouf, Iyesse , Yahia, Younes**.*

*À mes chères sœurs **Nour, khouloud, Issraa** qui ont partagé avec moi tous les*

Moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail, elles m'ont Chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

*À mon cher oncle **Ahmed Boulassel**. Et grand père **Mouhamed***

*À ma tante **warda**.*

*Et mon fiancé **Housseem Mallem***

*À mes chères cousines **Nadjla, Sabrin , Roumaïssa, Douaa et soundous**.*

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

*Sans oublier mes adorables collègues **Moufida, Amina et Amani Ikram** qu'elles ont contribué*

à réaliser ce modeste travail et à qui je souhaite plus de succès.

*À mes meilleures copines **Rania, Abir, Lidia** pour les bons moments que nous avons passés ensemble.*

À tous ceux que j'aime et qui me sont chères Merci d'être toujours là pour moi.

BOULASSEL IMANE

Dédicaces :

*Je dédie particulièrement ce mémoire à la personne la plus chère à mon cœur, ma mère, qui n'a jamais cessé de me soutenir et de m'encourager et tout l'amour, la tendresse et les sacrifices qu'elle a consentis pour moi tout au long de mes années d'étude. Merci, **maman**, que Dieu te protège*

J'associe également mon père à cette réussite. Sa présence rassurante et ses encouragements constants m'ont permis de persévérer. Papa, merci pour ton soutien matériel et moral, tu as joué un rôle crucial dans mon épanouissement.

*Je tiens à remercier mon frère **Zakaria**, mes sœurs **abiret Dalia** pour leur affection et leur soutien tout au long de ces années.*

*Je dédie ce mémoire à mes chers amis **chaïma youness bouacida, chaïmaouasta, khadija merabet**, votre présence chaleureuse a réchauffé mon cœur. Je chéris chaque instant passé à vos côtés, chaque fou rire partagé, chaque confiance échangée. Merci pour votre amitié précieuse et les beaux souvenirs que nous avons construits ensemble durant nos années universitaires.*

*Je ne saurais oublier mes amies d'enfance ici, **les jumeau amina et Meriem** qui ont apporté de la lumière et de la joie dans ces dernières années parfois difficiles. Votre soutien a été précieux et je vous en suis reconnaissant.*

*J'adresse mes sincères remerciements à mes amies **Amira latrach RumaissaZouguare Shaïma Dakhil** pour m'avoir aidé tout au long de ces années avec des conseils et leurs expériences sincèrement merci beaucoup*

*À mes chers **grand-père et grand-mère**, je leur dédie ce travail pour leur soutien, leurs prières et leur grand amour, ainsi qu'à toutes ma famille **Otmani et Sifa***

A mes collègues pour leur camaraderie et leur esprit d'entraide.

Et pour finir, je dédie ce travail à moi-même. Pour la persévérance, la détermination et les efforts déployés tout au long de ces années d'études.

Amani ikram

Dédicaces :

*Tout d'abord ; je remercie le Dieu notre créateur de m'avoir donné la force,
la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste*

Je dédie ce travail

*A ma mère **lwiza**, la source de tendresse et la lumière qui guide mes routes
et qui m'emmène aux chemins de la réussite, pour tout ses sacrifices con-
sentis et assistance et sa présence dans ma vie*

*A mon père, **Ahmed** que je le remercie énormément pour ses efforts, ses
conseils et sa surveillance*

*A mes chère frère: **Haroun ,Mohamed Amine***

*A ma sœur : **Hadjer***

*A grand père, **Mouhamed** grand mère, **aicha***

*A mon oncle: **Bilel***

*A mes amie : **Hind, Nour, Amira, Amina,Imane***

*A ma famille **boulassel et boucharbat***

Et tout ce qui a une place dans mon cœur

*En fin, j'offre mes bénédiction a tous ceux qui m'ont soutenu dans l'accom-
plissement de ce travail.*

Boulassel Moufida

Dédicace :

Louange à Dieu, comme il sied à la majesté de son visage et à la grandeur de sa puissance. Louange à Dieu, qui a été très gracieux, généreux et parfait.

Après cinq ans, Dieu nous a donné la possibilité d'arriver. 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 facile, mais nous l'avons fait.

Ce succès, je me le dédie d'abord pour ma patience, ma résistance et ma détermination, que malgré toutes les circonstances auxquelles j'ai fait face, j'ai insisté pour y parvenir, grâce à Dieu Tout-Puissant.

À « l'âme de ma chère mère », dont les paroles m'encouragent encore même lorsqu'elle est sous la terre. Que Dieu ait pitié de son âme.

À l'inspirateur de ma réussite et à la source de ma force, « mon père bien-aimé »

A la lumière de mes jours et à l'éclat de ma vie qui me soutient et m'assiste à chaque pas, « Ma sœur Buthaina »

À ma grande famille, Chellia et Ali Larnene qui ne m'a jamais abandonné et qui a contribué à l'aboutissement de ma carrière, puisses-tu toujours être pour moi un soutien indéfectible.

Aux amis fidèles, aux compagnons d'années et à ceux qui souffrent de l'adversité et des crises.

Amina Chellia

Abstract

In this work, we studied new therapeutic perspectives based on the use of natural products of 2.blood diseases such as anemia.

28 white mice were divided into 4 different groups (the first group is a control, the second was injected with bee venom only, the third was fed with aniline solutions only, and the fourth was exposed to aniline solutions, then bee venom). We caused a severe anemia in the concerned groups by force-feeding them with 0.2 ml of aniline solution followed by an intraperitoneal injection of 0.2 ml of bee venom for 7 consecutive days.

The obtained results showed that there was an improvement in the level of blood cells and damaged spleen tissues, which proved to us in principle that the api-toxin exercised its effectiveness on mice that were treated with poison compared to untreated mice.

Keywords: Bee venom, aniline, anemia, spleen.

Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié de nouvelles perspectives thérapeutiques basées sur l'utilisation de produits naturels d'origine animale. Nous avons mis en évidence les bienfaits du venin d'abeilles algériennes dans le traitement des maladies sanguines courantes telles que l'anémie.

28 souris males albinos ont été réparties en 4 groupes différents (le premier groupe est un témoin, le second a reçu une injection intrapéritonéale de venin d'abeille uniquement, le troisième est nourri uniquement avec une solution d'aniline pour induire une anémie, et le quatrième a été gavé avec une solution d'aniline, puis injecté avec du venin d'abeille.

Les résultats obtenus ont mis en évidence une amélioration au niveau des cellules sanguines et des tissus spléniques endommagés, ce qui nous a permis de prouver que le venin d'abeille a exercé un effet protecteur sur les souris traitées par rapport aux souris non traitées.

Mots clés : Venin d'abeille, aniline, anémie, rate.

ملخص

قمنا في هذا العمل بدراسة وجهات نظر علاجية جديدة تعتمد على استخدام المنتجات الطبيعية ذات الأصل الحيواني. وقد سلطنا الضوء على فوائد سم النحل الجزائري في علاج أمراض الدم الشائعة مثل فقر الدم.

تم تقسيم 28 فأراً من ذكور الفئران البيضاء إلى 4 مجموعات مختلفة (المجموعة الأولى مجموعة ضابطة، والثانية حقنت بسم النحل فقط داخل الصفاق، والثالثة غذيت فقط بمحلول الأنيلين لتحفيز فقر الدم، والرابعة غذيت قسراً بمحلول الأنيلين لتحفيز فقر الدم). محلول الأنيلين ثم حقنه بسم النحل.

وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها تحسناً في خلايا الدم وتلف أنسجة الطحال، مما سمح لنا بإثبات أن سم النحل كان له تأثير وقائي على الفئران المعالجة مقارنة بالفئران غير المعالجة. الكلمات المفتاحية: سم النحل، الأنيلين، فقر الدم، الطحال.

Liste des Figures

Figure 1: L'abeille et le miel signe d'immortalité en Egypte antique	2
Figure 2: L'Apis mellifera intermissa	3
Figure 3: Il lustration de l'anatomie d'une l'abeille ouvrière	5
Figure 4: L'aiguillon ou le dard de l'abeille ouvrière	6
Figure 5: Structure chimique du venin d'abeille	8
Figure 6: Anatomie de la rate	14
Figure 7: Réglementation des souris	16
Figure 8: Pesé les souris	16
Figure 9: Poudre de VB.....	17
Figure 10: Balance aprécision	17
Figure 11 : Préparation	17
Figure 12 : Solution d'aniline	17
Figure 13 : Gavage en aniline	18
Figure 14: Injection intrapéritonéale de VB	18
Figure 15 : Prélèvement de sang	19
Figure 16: Dissection des souris	19
Figure 17 : Prélèvement de la rate.....	19
Figure 18: Les coupes histologiques	20

Liste des tableaux

Tableau 1 : La classification de l'apis mellifera itermissa salon brutel reepen 1906	3
Tableau 2 : Les composants bioactifs du venin d'abeilles	6
Tableau 3 : Variation de quelques paramètres hématologique	23

Liste des abréviations

CCMH : La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

FNS : La formule numérique sanguine

GB : Globule blanc

GR : Globule rouge

HB : L'hémoglobine

HB : L'hématocrite²

PC : Poids corporelle

TGMH : La teneur globulaire moyenne en hémoglobine²³

VBA : Venin d'abeille Algérienne

VB : Venin d'abeille

VGM : Le volume globulaire moyen

Sommaire

Remerciements Dédicaces

Liste des figures Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Abstract

المخلص

Chapitre I : introduction général.....	
Généralité :.....	1
1 L’api-thérapie et Les produits de la ruche :	2
1.1 Histoire de l’api-thérapie :.....	2
1.2 L’abeille :.....	3
1.3 L’abeille en Algérie :.....	3
1.4 Anatomie de l’abeille :	4
2 Rappel sur les Produits de la ruche :.....	6
2.1 Le miel :.....	6
2.2 La propolis :.....	6
2.3 La cire :.....	6
2.4 Le pollen :.....	7
2.5 La gelée royale :	7
3 Le venin d’abeille :	7
3.1 Définition :.....	7
3.2 Composition chimique du venin d’abeille :.....	7
3.3 Mécanisme d’action :.....	8
3.4 Voies d’administration :	10
4 Rappel sur l’aniline :.....	10
5 Rappel sur l’anémie :	11
5.1 Définition :.....	11
5.2 Symptômes :	12
5.3 Traitement actuelle :.....	12
5.4 Rappel sur La rate :.....	13
Chapitre II : Matériels et Méthodes	

1	Matériel :	16
1.1	Matériel biologique :	16
1.2	Matériel chimique :	16
2	Méthodes :	16
2.1	Préparation des solutions :	16
2.2	Protocole expérimental :	18
2.3	Prélèvement des échantillons :	18
2.4	Prélèvement des organes :	19
3	Evaluation hématologique :	19
3.1	Evaluation histologique de la rate :	19
3.2	Analyse statistique :	20
Chapitre III : Résultats et Discussion		
1	Effet des traitements sur la croissance corporelle et le poids relatif de la rate :	21
2	Evaluation de la consommation d'eau et d'aimants :	22
2.1	Consommation d'aliments :	22
2.2	Evaluation de consommation d'eau:	23
3	Evaluation des paramètres hématologiques :	23
4	Etude histo-pathologiques de la rate :	25
	Conclusion et perspectives :	27
	Les Références bibliographiques	28

Chapitre I : Introduction Générale

Généralité :

L'antiquité marque le début de l'apparition de civilisations qui ont privilégié l'étude du domaine naturelle connu sous le terme de la philosophie de la nature, en mettant au point des techniques et des méthodes d'observations qui se sont basé sur l'expertise acquise au fil du temps ; Permettant de concevoir des traitements et des remèdes efficaces et pratiques pouvant être d'origine végétale ou animale (**Belabed, 2017**).

Parmi ces méthodes anciennes, l'api-thérapie qui est une forme de médecine traditionnelle qui existe depuis plus de 5000 ans, elle se base sur l'usage de produits naturels récoltés, transformés ou sécrétés par les abeilles notamment le miel, la cire, la propolis et principalement le venin d'abeilles (**Besson, 2016**).

Plusieurs travaux se sont penchés sur les vertus thérapeutiques de l'api-toxine mettant en évidence sa capacité à neutraliser et même traiter certaines pathologies. En effet dans les premiers temps de sa découverte il était utilisé essentiellement dans le traitement de maladie telle que l'arthrite chronique et la sclérose en plaques. Ensuite il fut révélé que son efficacité api-thérapeutique réduit le développement des tumeurs, stimule et module le fonctionnement des cellules du système immunitaire, améliore le système respiratoire et aide à diminuer les symptômes des troubles neuronales (**Besson, 2016**).

1 L'api-thérapie et Les produits de la ruche :

1.1 Histoire de l'api-thérapie :

Selon plusieurs historiens l'api-thérapie est une technique qui existe depuis la préhistoire, De nombreuses traces chimiques de miel et de cire ont été retrouvées dans des pots en argiles sur de nombreux sites archéologiques d'Europe, du Proche Orient et d'Afrique du Nord.

Depuis l'époque de l'Égypte antique des traces de domestication d'abeille c'est-à-dire de l'apiculture qui datent de 2400 avant J-C ont été retrouvées. (Baudel, 2017).

Certains hiéroglyphes montrent que le miel était reconnu comme signe de richesse et de santé en raison de ces propriétés antifongique et antibactérienne le considérant comme une source d'immortalité. (Figure 1).



Figure 1 : L'abeille et le miel signe d'immortalité en Égypte antique (http://blog.ac-versailles.fr/Histoire_et_apiculture/)

La cire était utilisée pour embaumer les morts en raison de ses propriétés hydrophobes et antibactériennes, ainsi que dans la construction de bateaux mais aussi dans les peintures.

L'égyptologue Georg Moritz Ebers, a réussi à traduire un papyrus qui date de 1550 avant J-C sur lequel figurait les détails d'usage du miel en cas de brûlures ou d'infection liée à des troubles urinaires, respiratoires, rénaux, oculaires et intestinaux.

La Grèce antique accordait une très grande importance à l'apiculture vu que les produits issus de cette dernière étaient employés dans les remèdes en cas d'infection cutanée, de plaies purulentes, brûlures et abcès. En effet Hippocrate préconisait la consommation et l'usage du miel en raison de ses vertus bénéfiques en diététique et de ses propriétés thérapeutiques, la combinaison chou et miel par exemple s'avérait excellente pour traiter la colique et la dysenterie.

Au moyen-âge l'apiculture est devenue une activité économique à part entière qui se soumet à des lois et des conditions de manipulation. En Europe les apiculteurs étaient considérés comme des artisans de la plus haute nécessité et avait leur propre statut au sein de la population.

Le XXème siècle marque l'arrivée de la médecine moderne basé sur de nouvelles perspectives et découvertes scientifiques. L'usage des vertus de l'apiculture furent rejetées et négligées. (BAUDEL, 2017).

C'est au XXIème siècle que les scientifiques décident d'approfondir leurs études sur le venin d'abeille. (Khalil et al., 2021).

1.2 L'abeille :

Le règne animal réunit un ensemble d'espèces vivantes aussi impressionnantes les unes que les autres, divisés en plusieurs catégories ils possèdent chacun des caractéristiques différentes et parfois similaires. Jouant un rôle important dans le maintien de l'équilibre naturel.

Les abeilles sont des insectes hyménoptères indispensable à la biodiversité naturelle et au bon fonctionnement des écosystèmes ; Ce polinisateur est connu pour sa capacité de convertir un élément d'origine végétal a un autre plus complexe (le miel) d'une très grande valeur économique (Birnbaum et al., 2012).

Il existe près de 20 000 espèces d'abeilles dans le monde dont 9 espèces seulement produisent du miel tel que l'*Apis mellifera* qui signifie "transporte le miel" en latin (Fayet, 2019) (Figure 2).



Figure 2 : L'*Apis mellifera intermissa*(<https://www.apiculture.net/blog/les-differents-typesraces-dabeilles-n9>)

1.3 L'abeille en Algérie :

L'*Apis mellifera intermissa* (tableau 01) est une sous-espèce d'abeilles présentent dans le Nord de l'Algérie, leur densité varie d'une station a une autre en fonction des facteurs climatiques et des disponibilités alimentaires (Ghalem berkani, 2011).

De façon générale, l'Algérie dispose d'une flore mellifère propice au développement de l'apiculture. En effet, elle est actuellement considérée comme filière à part entière reconnue

Comme une activité très enrichissante pour le domaine agricole et agro-alimentaire (**Ghalem berkani, 2011**).

Parmi les wilayas riches en activités apicoles : Alger, Oran, Mostaganem, Chleff, Constantine, Annaba, Tizi Ouzou, Tlemcen et Sétif. (**Ghalem berkani, 2011**).

Tableau 01 : La classification de L'Apis mellifera intermissa selon (Bruttel Reepen, 1906) .

Règne	Animal
Embranchement	Arthropode
Classe	Insecte
Ordre	Hyménoptère
Famille	Apidés
Genre	Apis
Espèces	Apis mellifera

1.4 Anatomie de l'abeille :

Ce qui fait de cette insecte un être aussi remarquable c'est son anatomie et ses fonctions biologiques et physiologiques. Elles possèdent trois parties distinctes (**figure 3**).

➤ La tête :

Elle dispose de deux antennes qui représente un organe d'une importance capital, se sont de parfait récepteurs mécano- sensoriels qui relie l'insecte au monde extérieur odeur, goût, Humidité et température.

Les yeux des abeilles mellifères sont composés de nombreuses facettes appelées ommatidies.

Son appareil buccal est de type broyeur-lécheur, elle peut donc malaxer des éléments solides et sucer les aliments liquides (**Fayet, 2019**).

➤ Le thorax :

Elles disposent de trois paires de pattes qui leur permettent de se déplacer sur des surfaces lisses ou rugueuses. Les abeilles ouvrières possèdent des pattes arrières sur lesquelles se

Trouves un petit peigne qui récupère le pollen pour le stocker et le transporter jusqu'à leur ruche.

Elles possèdent deux paires d'ailes fixées sur le segment postérieur du thorax, Relié entre elle par un crochet. Elles servent à voler et à ventiler la ruche en cas de hausse de températures (Fayet, 2019).

➤ **L'abdomen :**

Devisé en 7 segments il regroupe les organes de reproduction et de digestion ; Certaines glandes sont associées à ce dernier tout en assurant des fonctions périphériques comme la production de substances nutritives ou un appui à l'assimilation des aliments. Le jabot ou 2eme estomac est une poche extensible qui sert à stocker le nectar et le transporter jusqu'à la ruche ou il est transformé en miel (Fayet, 2019).

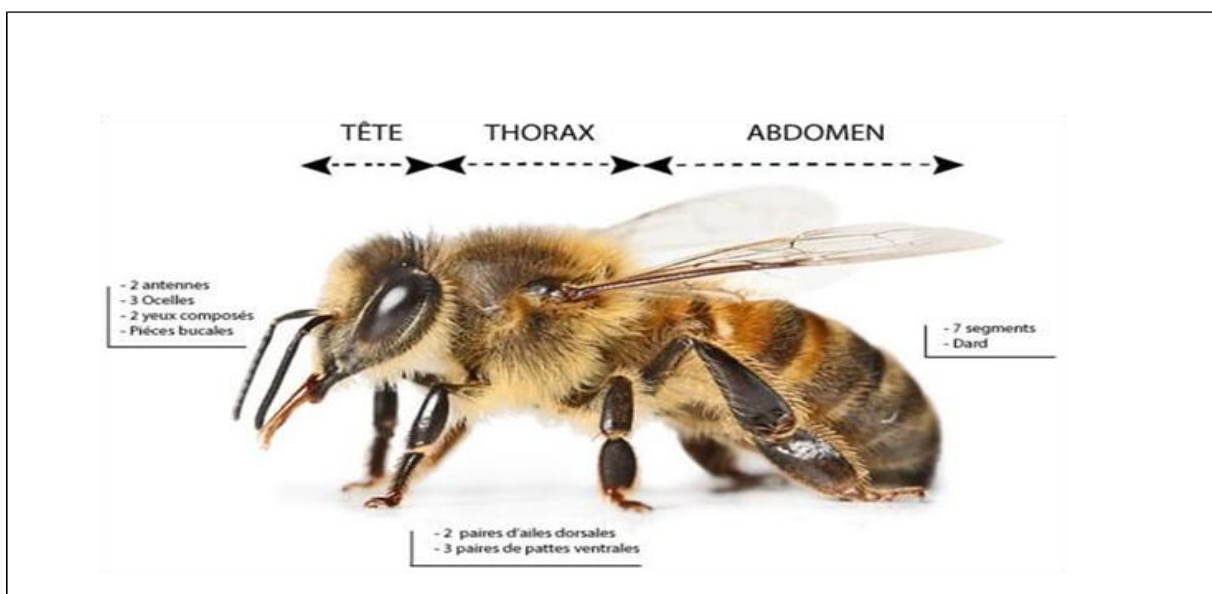


Figure 3 : Illustration de l'anatomie d'une l'abeille ouvrière (Aillaud, 2022)

Dans sa partie terminale se trouve un gorger et qui constitue le dard ou l'aiguillon au quel est relié la glande a venin. C'est une arme de défense recouverte de petit pic (figure 4) (Fayet, 2019).

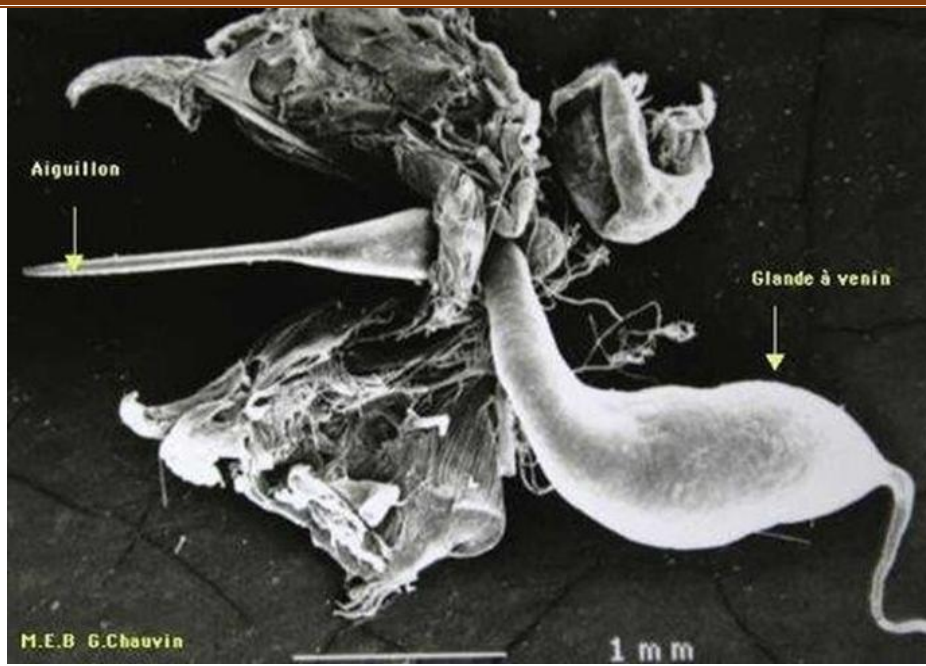


Figure 4 : L'aiguillon ou le dard de l'abeille ouvrière
(<https://beemyvenom.weebly.com/le-venin-dabeille.html>)

2 Rappel sur les Produits de la ruche :

2.1 Le miel :

C'est une matière sirupeuse et sucrée, de couleur ambrée, élaborée par les abeilles domestique, *Apis mellifera*, à partir du nectar de fleurs qu'elles butinent (**Viel et Doré, 2003**).

La composition du miel est très complexe vu qu'elle renferme entre 180 et 200 composants ; il est constitué de : 17,2% d'eau, 90% de glucides, 0,3% de peptides et 1% d'oligoéléments. (**Blanc, 2010**).

2.2 La propolis :

Un produit noir, mou, mélange très collant de substances collectées par les abeilles sur les bourgeons et écorces de végétaux divers, et utilisé par elle pour calfeutrer la ruche, ainsi que pour embaumer les intrus trop gros pour être éliminés physiquement.

Elle est constituée de : pollen, cire, résines et baumes et des huiles essentielles (**Henri, 2015**).

2.3 La cire :

La cire est la matière élaborée par l'abeille mellifère, qui constitue les rayons alvéoles hexagonales dans lesquels l'insecte dépose le miel (**Viel et Doré, 2003**).

La cire possède une composition riche et complexe, elle contient plus de 300 composants tel que : les hydrocarbures, les acides gras libres, des alcools gras libres et 50 composants aromatiques (**Blanc, 2010**).

2.4 Le pollen :

Ce sont des grains microscopiques de formes sphériques à ovoïdes qui correspondent aux cellules reproductrices mâles de la fleur. Sa composition varie en fonction des espèces mellifères butinées.

Il est riche en glucides 27 %, protéines 23,7 %, eau 18,5 %, lipide 4,8% et en minéraux 5 %. **(Bogdanov, 2016)**

2.5 La gelée royale :

C'est un liquide visqueux, blanchâtre au reflet nacré voir jaune pâle et au goût âcre, Elle est principalement issue du pollen en forte concentration.

Sa composition est similaire à celle du pollen, c'est les proportions des composants qui sont différents notamment au niveau du pourcentage d'eau **(Bogdanov, 2016)**.

3 Le venin d'abeille :

3.1 Définition :

L'api-toxine est une substance complexe inodore et transparente, produite par une glande située dans la cavité abdominale des abeilles femelles. Elles l'utilisent comme outils de défense contre les prédateurs, sa composition est une combinaison de différentes molécules actives dont les principaux constituants sont la mélittine à 50% et la phospholipase A2 à 12% **(Aillaud, 2022)**.

Son intérêt médical fut d'abord mentionné par les scientifiques russes Lokumski et Lubarski en 1868 qui ont publié un ouvrage intitulé « Le venin d'abeille, un remède » ; ce qui a permis à plusieurs scientifiques de focaliser leur recherche sur cette nouvelle forme de biothérapie **(Khalil et al, 2021)**.

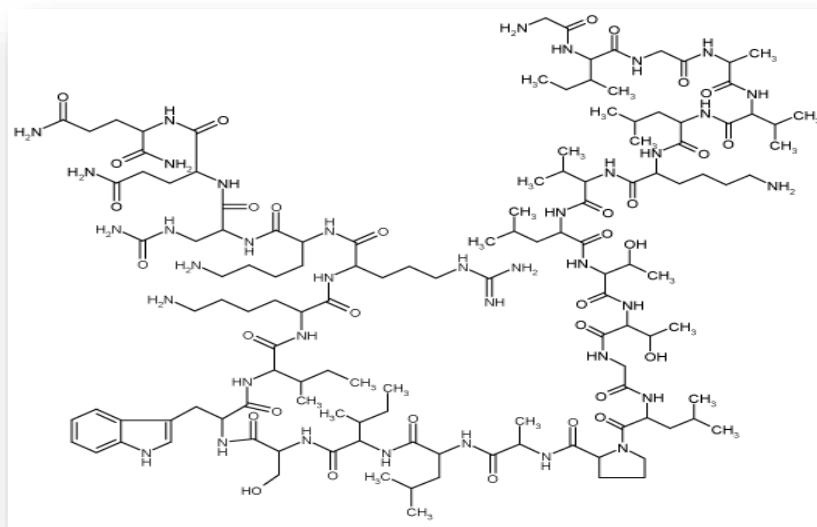
3.2 Composition chimique du venin d'abeille :

Cette substance défensive est constituée de 85 % d'eau et le reste sont des composés biologiquement actifs (tableau 02).

Tableau 2 : Les composants bioactifs du venin d'abeilles (Carpena et al, 2020).

Peptides	Enzymes	Amines
. Mélitine	. Phospholipase A2	. Histamine
. Apamine	. Protéase	. Dopamine
. Adolapine	. Hyaluronidase	. Noradrénaline
. Tertiapine	. Phosphatase	
. Sécapine	. Glucosidase	
	. Estérase	
	. Lipases	

L'apitoxine est soluble dans l'eau et insoluble dans l'alcool et le sulfate d'ammonium, son pH est de 4,5 à 5,5 et sa densité est de 1,13 ; en contact avec l'air il sèche rapidement et prend une couleur jaune claire.

**Figure 5** : Structure chimique du venin d'abeille

(<https://onlinelibrary.wiley.com>)

3.3 Mécanisme d'action :

Dans certaines régions du continent asiatique l'api-toxine est utilisé de façon très répandue en médecine alternative en raison de ses composants qui agissent en synergie pour déclencher de multiples effets sur les différents systèmes de l'organisme vivants :

➤ La méliittine :

C'est un peptide constitué de 26 acides aminés, ayant une fonction cytolytique, Elle induit une destruction des bicouches phospholipides. Cette fonction fut étudiée dans des cas de patients atteints de cancer du sein ont les résultats étaient une diminution de la viabilité des cellules cancéreuses.

De plus elle active plusieurs molécules responsables de la transduction du signal qui régule la communication cellulaire notamment la division cellulaire, la mort cellulaire, la différenciation et le mouvement. Cette action est dû à l'activation de plusieurs enzymes comme la protéine G, laprotéine kinase C, les phospholipase C et D.

Son activité anti-inflammatoire agit en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires, et en bloquant la réaction en chaîne qui catalyse l'oxydation de l'acide arachidonique en prostaglandine impliqué dans l'inflammation (**Li et al, 2005**).

➤ L'apamine :

Cette macromolécule est une neurotoxine qui agit en bloquant les canaux potassiques SK du système nerveux activés par le Ca^{2+} cytosolique (**Dilly et al, 2012**). Cette action procure une protection contre la dégénérescence des neurones dopaminergiques liées à la maladie de Parkinson. (**Jih Yun et al, 2020**) De plus ce peptide agit au niveau du système cardio-vasculaire en modifiant la pression sanguine par une vasodilatation de la microcirculation.

L'apamine inhibe les lipopolysaccharides, qui représentent des composants essentiels de la paroi bactérienne des bactéries à gram négatif (**Jean, 2015**).

➤ L'Hyaluronidase :

Cette enzyme est utilisée majoritairement dans la médecine esthétique, elle catalyse l'hydrolyse des acides hyaluroniques et permet la diminution de la viscosité de la matrice extracellulaire pour assurer la diffusion, ce qui explique son rôle dans la fécondation en facilitant la pénétration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale.

En pharmacologie, elle favorise l'absorption de substances médicamenteuses injectées par voie sous-cutané dans le sang (**Jean, 2015**).

➤ Laphospholipase A2 :

Son rôle figure dans le processus de l'inflammation, C'est une enzyme qui métabolise les phospholipides en acide arachidonique, stimulant de nombreux systèmes physiologiques gastro-intestinales, immunitaires et génito-urinaires (**Jean, 2015**).

En Brésille, des chercheurs ont étudié l'intérêt du venin d'abeille dans le traitement de la maladie de Chagas qui est due à des protozoaires flagellés appelés *Trypanosoma cruzi*, cette étude a montré que le venin peut affecter la croissance et la structure de ce parasite en lui induisant une mort cellulaire de type apoptose-like. Ceci s'applique sur toutes les formes du parasite.

D'autres études ont mentionné la capacité de l'api-toxine a renforcé le système de défense antioxydant même après que celui-ci soit complètement détérioré, cette amélioration fut constatée par une diminution de la peroxydation lipidique (MDA), une augmentation de l'activité enzymatique de la GST et de la quantité du GSH. (El-Hanoun et al, 2020).

3.4 Voies d'administration :

En règle générale il est admis par voie cutané selon deux méthodes différentes :

L'APIPUNCTURE : qui consiste à déposer une abeille vivante sur la zones à traiter pour un effet immédiat, cependant cette méthode est jugée fatale pour l'insecte lui-même et de plus les doses de l'api-toxine injecté sont variables d'une espèce à l'autre. (Lee et al, 2005).

INJECTION MECANIQUE : En plaçant le venin lyophilisé dans une seringue qui sera injectée par un thérapeute spécialisé dans l'api-thérapie sous forme d'une injection sous –cutanée a une dose connue. (Lee et al, 2005).

4 Rappel sur l'aniline :

C'est une matière première utilisée en synthèse organique pour la fabrication de nombreux produits :

- Iso-cyanates, intermédiaires de synthèse des polyuréthanes.
- Accélérateurs de vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc ; matières colorantes
- Produits phytosanitaires (herbicides, fongicides) et pharmaceutiques. (Modick Hetal, 2016)

L'aniline pénètre dans l'organisme par toutes les voies d'exposition ; elle se distribue largement dans les tissus et est métabolisée dans le foie et éliminée majoritairement dans les urines sous forme de métabolites ou sous forme libre.

➤ Chez l'animal :

Absorption : L'aniline est un composé liposoluble qui est facilement absorbé par inhalation, ingestion et à travers la peau .Le taux d'absorption par voie orale est de 96% de la dose chez le rat et de 72% chez la souris.

Distribution : Après absorption, l'aniline se distribue dans tout l'organisme chez le rat et les souris, la plus forte concentration est retrouvée dans les globules rouges puis le plasma, **la rate**, les

reins, le foie, les poumons, le cœur, le cerveau et le tissu adipeux. Après 24 heures, la concentration d'aniline diminue à moins de 2 % de la valeur du pic dans le plasma mais demeure élevée dans les organes (reins > foie > poumons, cœur, rate, cerveau). Après 48 heures, il reste dans les tissus moins de 0,1% de la dose administrée.

Élimination : Dans l'organisme, trois voies métaboliques existent et aboutissent à la formation de conjugués, éliminés majoritairement dans les urines (**PaluhnJ, 2004**).

5 Rappel sur l'anémie :

5.1 Définition :

L'anémie est un trouble qui se caractérise par une baisse de la concentration de l'hémoglobine qui assure la fonction oxyphorique du sang, très souvent associée à une diminution de la masse de globules rouges circulants. (**Who, 2001**).

➤ En fonction de l'hémogramme, il existe plusieurs types d'anémies :

L'anémie ferriprive : Caused par une carence en fer, elle est souvent l'un des premiers signes précurseurs de la présence d'un cancer gastro-intestinal.

L'anémie aplasique : C'est un trouble rare qui survient lorsque la moelle osseuse ne produit plus aucune des cellules du sang.

L'anémie pernicieuse : Aussi appelée **la maladie de Biermer**, c'est une forme d'anémie très fréquente chez les personnes âgées, elle est causée par une mauvaise absorption de la vitamine B12.

L'anémie falciforme/ drépanocytose : C'est une maladie de l'hémoglobine causée par une déformation des globules rouges, ce qui empêche le transport efficace de l'oxygène aux organes du corps. Elle est héréditaire transmise par l'entremise de gènes défectueux. (**Who, 2001**).

L'anémie hémolytique : Définie comme étant une destruction prématurée des globules rouges, elle apparaît lorsque la durée de vie moyenne des érythrocytes est diminuée, de telle façon que la moelle osseuse ne puisse compenser cette perte quotidienne. (**Phillips, 2018**)

Les thalassémies : Il s'agit d'une anémie secondaire due à un défaut de fabrication de l'une des quatre chaînes d'acides aminés (la chaîne beta), qui constitue l'hémoglobine.

Selon le niveau d'hémoglobine, on distinguera **trois formes d'anémie** : L'anémie légère correspondant à une hémoglobininémie comprise entre 10,0 et 10,9 g/dl. L'anémie modérée correspondant à une hémoglobininémie comprise entre 7,0 et 9,9 g/dl et l'anémie sévère correspondant à une hémoglobininémie inférieure à 7,0 g/dl (**Demeyer, 1989**). Toutefois, les risques de mortalité maternelle et infantile due à l'hypoxie ou aux infarctus ne s'observent qu'avec des va-

leurs d'hémoglobine inférieurs à 5,0g/dl, ce que **VARAT et al.**, appelle anémie très sévère. (**VARAT et al., 1972**).

5.2 Symptômes :

L'hémoglobine joue un rôle fondamental dans la survie des cellules et au bon fonctionnement des tissus. Les symptômes de l'anémie sont peu distinctifs et varient selon la gravité des cas elles peuvent aller d'une simple fatigue avec des maux de tête jusqu'à :

- Une pâleur bien visible
- Etourdissements
- Tachycardie
- Une difficulté à respirer
- L'ictère
- Une splénomégalie (augmentation anormale du volume de la rate).

Le seul moyen d'être sûr d'être atteint d'anémie est de faire des analyses sanguines afin d'évaluer le taux d'hémoglobine dans le sang. (**Fattorusso et Ritter, 1990**).

5.3 Traitement actuelle :

Les traitements varient en fonction du type d'anémie attribué de son origine :

➤ En médecine moderne :

De nombreux cas d'anémie sont liés à un déficit en fer ou en vitamines du groupe B. Il est alors possible de les traiter par des apports supplémentaires sous forme de comprimés ou d'injections :

- La folicine ou vitamine B9, encore appelée communément "folates" est principalement donnée par voie orale.
- La vitamine B12, donnée par voie orale ou par injections intramusculaire en cas de mal absorption (maladie de Biermer).
- Le fer donné par voie orale sous forme de sels, pouvant également être administré par voie intraveineuse en cas de mal absorption.
- L'érythropoïétine et ses analogues qui sont exclusivement donnés par voie injectable, sous cutanée ou intraveineuse.
- En cas d'anémie hémolytique acquise (non congénitale), il existe des traitements à base d'immunosuppresseurs et de corticostéroïdes (**Cook, 2005**).
- En cas de menstruations abondantes, il existe des traitements hormonaux pour réduire les symptômes.

- En cas d'anémie grave, les seules solutions restantes sont souvent les transfusions sanguines ou la transplantation de moelle osseuse selon la cause. **(Benjamin,2017)**.

➤ **Traitement Naturel :**

Il se base sur un apport alimentaire riche en fer, en vitamines B et en minéraux qui contribuent à augmenter le taux d'hémoglobine dans le corps tels que :

Les produits d'origine animale (viande rouge, volailles, abats, produits de la mer, œufs, produits laitiers) et dans les végétaux (graines, légumes à feuilles vertes, cacao, persil, betterave, oléagineux, abricots et raisins secs) **(Benjamin,2017)**.

Il existe notamment un traitement par **phytothérapie**, basé sur l'usage d'une micro-algue d'eau douce qui est **las piruline**. Riche en protéines, pigments et en oligoéléments essentiellement en fer qui est particulièrement très bien assimilé par l'organisme. Elle est consommée sous forme de complément alimentaire.

5.4 Rappel sur La rate :

C'est un organe mou, fragile très vascularisé de couleur rouge bleuté, située au niveau de l'hypochondre gauche c.-à-d. en position thoraco-abdominale. C'est le seul organe lymphoïde en étroite connexion avec la veine porte.

➤ **Structure :**

La rate est entourée d'une capsule conjonctive qui envoie de nombreuses travées dans le parenchyme. Les vaisseaux et les nerfs pénètrent dans la rate au niveau du hile. On distingue deux parties dans le parenchyme splénique : la pulpe rouge et la pulpe blanche **(Figure 06)**.

La pulpe rouge : Filtre le sang et élimine les éléments indésirables, et elle contrôle les globules rouges, en détruisant ceux qui sont anormaux, trop vieux ou ceux qui ne fonctionnent plus correctement. Enfin, elle sert de réservoir pour différents éléments sanguin : essentiellement les globules blancs et les plaquettes.

La pulpe blanche : Est constituée d'un amas de tissu lymphoïde qui forme un manchon autour des artères centrales. Dans ces zones existent des follicules lymphoïdes primaires ou secondaires. La pulpe blanche est plus ou moins développée suivant les stimulations antigéniques s'exerçant sur l'organisme.

Le sang artériel de la rate provient de l'artère splénique, qui donne des artères trabéculaires puis des artères pulpaire qui se terminent dans les artères pénicillées qui alimentent la pulpe rouge.

Tout le sang veineux de la rate est drainé dans le système porte par la veine splénique, cette veine naît de la réunion de 6 à 7 grosses veines émergeant du hile de la rate.

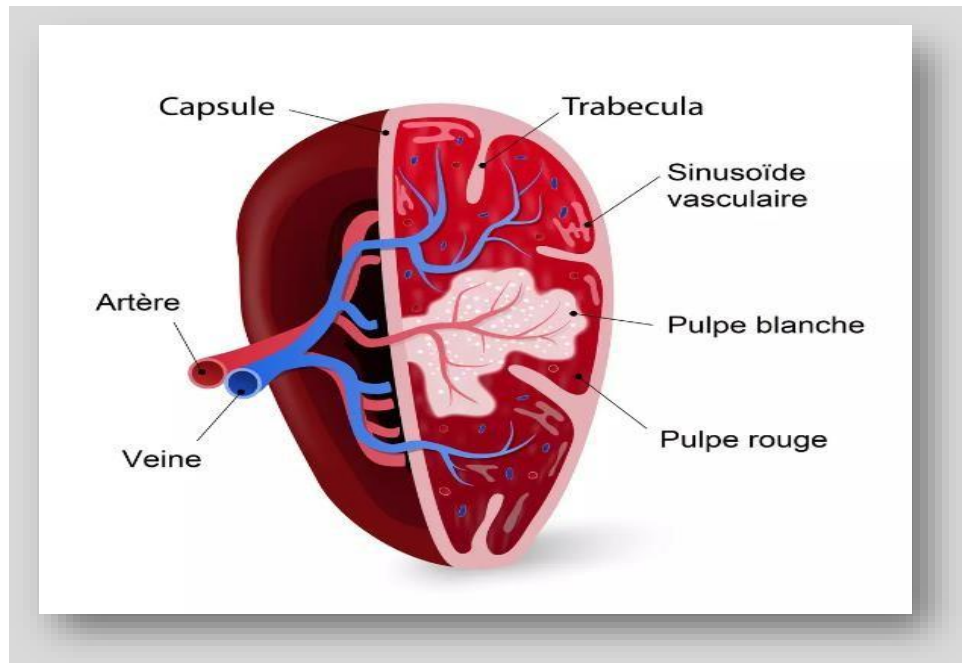


Figure 6: Anatomie de la rate
(<https://cerf.radiologie.fr/sites/cerf.radiologie.fr/pdf/Anatomiedelarate>)

➤ **Fonctions :**

• **Les fonction shématologiques :**

- ✓ Epuration du sang et élimination des globules rouges vieux ou imatures ainsi que des cellules non fonctionnelles.
- ✓ Elle joue un rôle dans le **métabolisme du fer**, Les vieux globules rouges sont détruits dans les macrophages de la rate. Le fer ainsi récupéré est recyclé vers la transferrine.
- ✓ Production et maturation cellulaire. Les réticulocytes finissent leur maturation dans la pulpe rouge splénique.

• **Les fonctions immunitaires :**

La rate est indispensable pour la prévention des infections aux microorganismes en capsulés :

- ✓ Formation de l'immunoglobuline M suite à l'entrée d'antigènes filtrés de puis le sang.
- ✓ Production d'opsonines importantes pour phagocyter les bactéries. (Vinodh, 2005).

❖ Objectif :

Dans notre travail, nous nous sommes intéressées aux effets préventifs du venin d'abeille vis-à-vis d'une hémato-toxicité. Pour ce-la nous avons induit une anémie chez des souris par l'administration de l'aniline.

En second lieu nous avons traité ces animaux avec du venin d'abeilles, afin de mettre en évidence l'effet thérapeutique de cette api-toxine.

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1 Matériel :

1.1 Matériel biologique :

Dans cette étude expérimentale, on a utilisé 28 souris males, de la souche Swiss, pesant entre 21 et 25g et provenant de l'institut de Pasteur d'Alger. Les souris sont élevées dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages sont nettoyées et la litière changée tous les jours jusqu'à la fin de l'expérimentation. Elles sont nourries avec un concentré énergétiquement équilibré, obtenu de l'ONEP de Taref, Algérie (Industrie de production des aliments pour rongeurs. **(Figure 07)**).



Figure 7: Réglementation des souris



Figure 8: Pesé les souris

1.2 Matériel chimique :

Le matériel chimique utilisé est constitué de :

- L'aniline ($C_6H_5NH_2$, Sigma-Aldrich, CAS62-53-3).
- Venin d'abeille de la souche locale, *Apis mellifera*, sous forme de poudre

2 Méthodes :

2.1 Préparation des solutions :

- Venin d'abeille :

La poudre lyophilisée de venin d'abeille algérienne (VBA) a été obtenue à partir d'abeilles domestiques, *Apis mellifera intermissa*, selon une méthode précédemment décrite (Azevedo-Marques et al, 1992). (figure.09) (figure.11).

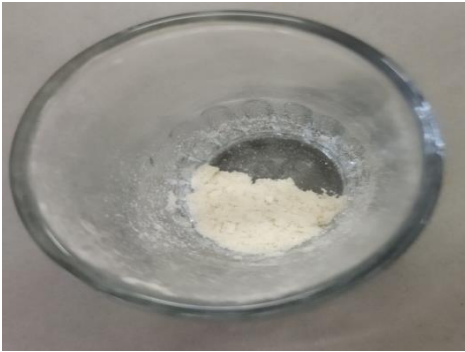


Figure 9: *Poudre de VBA*

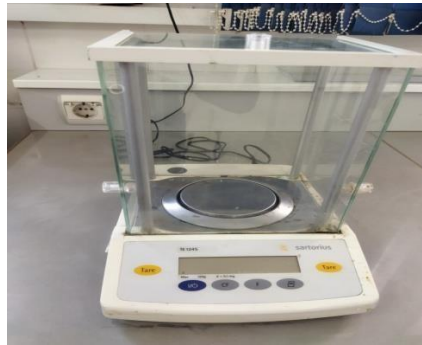


Figure 10: *Balance précision*



Figure 11 : *Préparation*

➤ **Solution d'aniline :**

L'aniline sous forme de poudre est utilisée pour préparer des doses de 100mg/kg de poids corporel de l'animal, de sorte que chaque souris reçoive un volume de 0.2ml par voie orale. La préparation de la solution à injecter est diluée dans l'eau (25°C). (**Figure.12**).

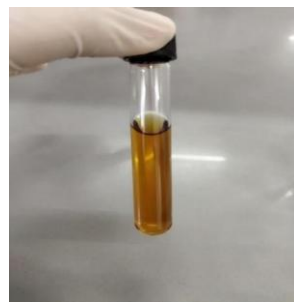


Figure 12 : *Solution d'aniline*

2.2 Protocole expérimental :

Vingt-huit (28) souris males sont réparties de manière aléatoire en quatre groupes d'expositions :

Groupe1 : Souris témoins(T) recevant par voie orale 0.5ml d'eau distillée.

Groupe2 : Souris recevant une administration orale d'aniline de 0,2ml (**figure.13**).

Groupe3 : Souris recevant une injection intrapéritonéale de venin d'abeille à raison de 0.7mg/kg poids corporel. (**figure.14**).

Groupe 4 : Souris recevant une administration orale de 0.2ml d'aniline suivie par une injection intrapéritonéale de venin d'abeille (0.7mg/kg poids corporel).

Ces traitements sont poursuivis pour tous les groupes durant une semaine. Les animaux témoins et traités sont pesés chaque jour, afin d'en déduire la courbe de croissance.



Figure 13 : Gavage en aniline.



Figure 14 : Injection intra péritonéale de VB.

2.3 Prélèvement des échantillons :

Après 7 jours de traitement, les animaux, sont sacrifiés (par décapitation) et le sang est immédiatement recueilli dans des tubes polyéthylènes étiquetés contenant l'héparine (agent anticoagulant). Ensuite, les échantillons sanguins sont directement transférés au laboratoire clinique pour le dosage des paramètres hématologiques.



Figure 15 : Prélèvement de sang.



Figure 16 : Dissection des souris.

2.4 Prélèvement des organes :

Après dissection, la rate de chaque animale est prélevée, débarrassée des tissus adipeux, rincées dans une solution chlorure de sodium (Na Cl) à 0.9%, et ensuite sont conservée dans une solution de formaldéhyde de 10%, jusqu'au moment de faire les coupes histologiques. (**Figure.17**).



Figure 17 : Prélèvement de la rate.

3 Evaluation hématologique :

Les dosages hématologiques ont permis de déterminer la formule numérique sanguine (FNS) à l'aide d'un Coulter automatique (**Couler, Counter T 540**). Les paramètres mesurés sont le nombre de globules rouges et blancs, l'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Ht), le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH).

3.1 Evaluation histologique de la rate :

Les coupes histologiques sont réalisées. Selon la technique classique de (**Houlot, 1984**). Dans cette méthode :

- La rate est retirée du formaldéhyde et est coupée à l'aide de couteaux tranchant afin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1 à 2 cm² et une épaisseur proche de 1.5mm.

- Les échantillons sont ensuite passés à l'étape de déshydratation pendant 12 heures au minimum cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'alcool éthylène glycol de concentration croissante (70%,80%,90%,100%).
- Les coupes sont ensuite passées par la technique à l'Hématoxyline-Eosine ; qui nécessite la présence de l'alcool acide ((95%Éthanol2578 ml, d'H₂O 950ml, HCl9ml) et solution d'Eosine (100ml Eosine solution aqueuse à 3%, 125ml alcool éthylique à 95%,375ml eau distillée et 2 gouttes d'acide acétique).
- Les coupes histologiques sont ensuite observées par microscope optique (Lutzdialuxe22), les images ont été photographiées à l'aide d'un appareil photo (LeicaunileMP48).



Figure 18 : Les coupes histologiques

3.2 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

«**GraphPadPrism, Ver5.03**», $p < 0.05$ est considéré comme significatif.

Chapitre III : Résultats et Discussion

1 Effet des traitements sur la croissance corporelle et le poids relatif de la rate :

La **Figure 1** : Il lustre l'évolution du poids des souris témoins et traitées par l'aniline, le VB et la combinaison VB/Aniline.

Nous constatons que le poids des animaux varie peu chez les témoins et les traitées particulièrement aux premiers jours du traitement (de 0 à 4 jours).

Au-delà du 4^{ème} jours, nous remarquons une augmentation du poids des animaux traités par le venin seulement. Après 7 jours de traitement le poids des témoins et traitées au VB est de l'ordre de 34g. En revanche celui des traitées à l'aniline tend à diminuer, il est de l'ordre de 16g.

L'addition du VB à l'aniline semble provoqué un effet bénéfique puis que le poids des animaux tend également à augmenter pour atteindre 24 g au temps de 7 jours.

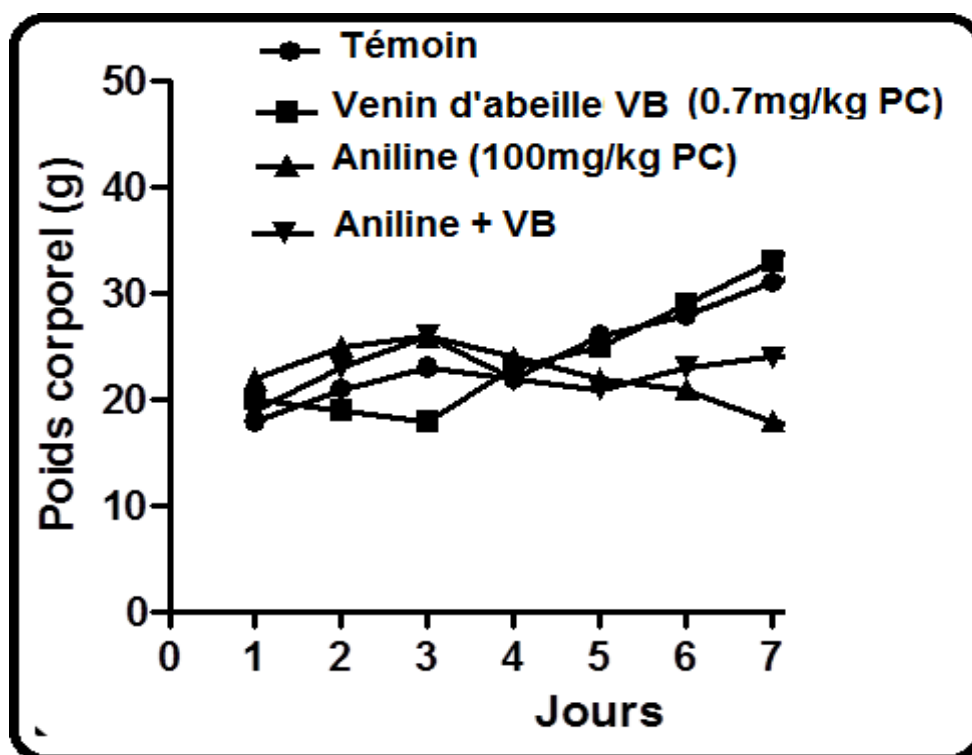


Figure 1 : Evolution du poids corporel des souris témoins et traitées par l'aniline, le venin d'abeille et la combinaison A/VB.

2 Evaluation de la consommation d'eau et d'aimants :

2.1 Consommation d'aliments :

La **Figure 2a** met en évidence une diminution significative de la quantité d'aliments consommées par les animaux traités par l'aniline. En effet chez les témoins la quantité d'aliments consommées dépasse 60g alors que chez les traitées par l'aniline elle est proche de 40g. Cependant chez les traitées par le VB seulement, la quantité d'aliments consommés est proche de celle du témoins (supérieure à 60g).

Tandis que ceux traitées par la combinaison VB/Aniline, la quantité d'aliments consommés semble peu affectée (légèrement < 60g).

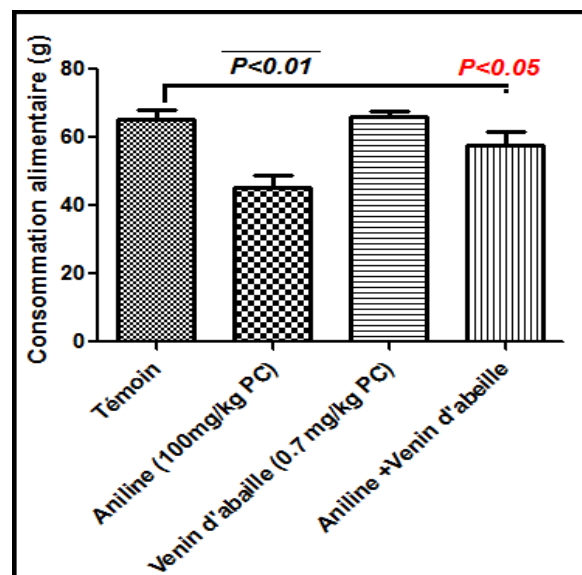


Figure 2a : La consommation alimentaire et en eau des souris témoins et des souris traitées par l'aniline, le venin d'abeille et l'aniline + le venin d'abeille.

2.2 Evaluation de consommation d'eau :

La **Figure 2b** montre que comme pour les aliments, les animaux traités par l'aniline seulement, consomment moins d'eau (30 ml) par rapport aux témoins ou aux traitées par la combinaison VB/Aniline (respectivement 60ml et 50ml) cette différence est significative avec $p < 0.01$ et $p < 0.05$.

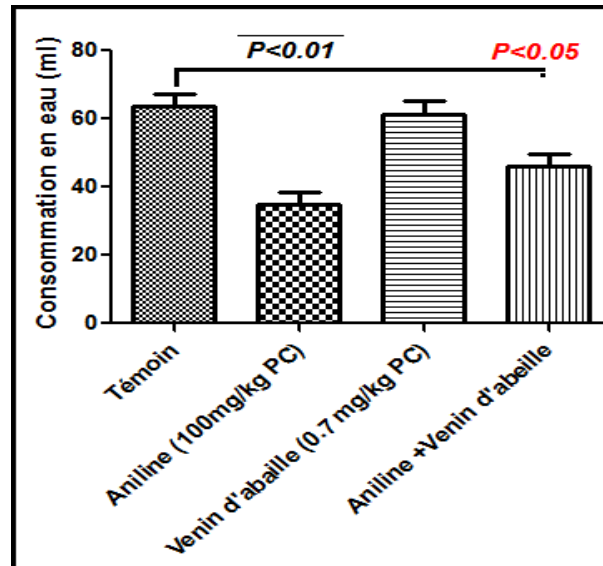


Figure2b : La consommation d'eau des souris témoins et des souris traitées par l'aniline, le venin d'abeille et la combinaison VB/A.

En toxicologie expérimentale, l'évaluation du poids corporel des animaux est considérée comme importante pour caractériser la toxicité des différents xénobiotiques (**Yavasoglu et al, 2008**). Ainsi nos résultats concernant la diminution du poids corporel chez les animaux traités par l'aniline concorde avec ceux de (**Price et al., 1985 ; Matsumoto et al., 2001**), qui ont proposés que la diminution du poids corporel est probablement dû aux effets toxiques de l'aniline sur la physiologie de l'organisme, en influençant l'absorption et le transport des éléments nutritifs dans l'organisme et l'élimination des métabolites toxiques par les reins, et par conséquent, les animaux souffrants des effets toxiques consomment peu d'aliments et d'eau (**Matsumoto et al.,2001**).

D'autre part, le venin d'abeille (VB) étant un produit naturel riche en substances bioactives capable de réduire les effets néfastes des toxiques sur les organes cibles, améliore le développement pondéral et la consommation d'aliments et d'eau chez les animaux (**Azam et al,2018**).

3 Evaluation des paramètres hématologiques :

Le tableau (2) illustre l'évolution des paramètres hématologiques chez les animaux témoins et traitées par l'aniline et la combinaison VB/Aniline. Nous constatons une augmentation significative

($p < 0.01$) du taux de GB et hautement significative de CCMH ($p < 0.01$) chez les traitées par l'aniline par rapport aux témoins (13,7 pour le GB et 377 pour le CCMH). Ces paramètres évoluent peu chez les traitées par le VB (13.05) et augmente légèrement chez les traitées par la combinaison VB/Aniline.

Concernant les autres paramètres testées (GR, HB, HT) nos résultats révèlent une diminution significative ($p < 0.001$), ($p < 0.01$) chez les traitées par l'aniline seulement tandis que ceux traitées par le VB ne semblent pas affectées.

Chez les traitées par la combinaison VB/Aniline, ces paramètres de meurent légèrement inférieurs à ceux du témoin.

Il en est de même pour le VGM dont les valeurs diminuent de manière significative chez les traitées par l'aniline seulement et varient peu chez les traitées par le VB alors qu'ils diminuent de manière significative $p < 0.05$ par rapport aux témoins.

L'évolution du TGMH révèle une augmentation significative chez les traitées par l'aniline ($p < 0.01$) et la combinaison VB/An $p < 0.05$ bien que cette augmentation soit moins importante en présence du VB.

Tableau 2 : Variation de quelques paramètres hématologiques (VGM), la teneur (TGMH) et CCMH chez les souris témoins et les souris traités.

Lots Paramètres	Témoin	Venin d'abeille(0.7mg/kg PC)	Aniline (100mg/kg PC)	Venin d'abeille +Aniline
GB (10^9 cellule/l)	13.7 ± 1.24	13.05±0.81	21.73±2.25 <i>p < 0.001</i>	15.61±1.47 <i>p < 0.05</i>
GR (10^{12} cellule/l)	9.96 ± 0.12	8.88 ± 0.18	5.15 ± 0.51 <i>p < 0.01</i>	8.02 ± 0.29 <i>p < 0.05</i>
Taux HB (g/dl)	15.85±2.43	14.7 ± 1.03	7.8 ± 0.38 <i>p < 0.01</i>	11.7 ± 0.224 <i>p < 0.05</i>
Taux HT (%)	35.2 ± 0.67	34.8 ± 1.38	29.4 ± 2.48 <i>p < 0.01</i>	32.6 ± 1.38 <i>p < 0.05</i>
VGM(fl)	44.2 ± 0.67	43.2 ± 1.03	33.2 ± 1.88 <i>p < 0.01</i>	39.7 ± 2.23 <i>p < 0.05</i>
TGMH (pg)	22.8 ± 0.17	21.43±0.09	29.2 ± 0.16 <i>p < 0.01</i>	25.2 ± 0.16 <i>p < 0.05</i>
CCMH (g/dl)	377 ± 5.8	374 ± 4.61	522 ± 7.3 <i>p < 0.01</i>	420 ± 6.7 <i>p < 0.05</i>

D'après nos résultats, l'aniline a causé une anémie chez les animaux testés. Cette anémie est confirmée par l'altération des cellules tubulaires des reins qui sont responsables de la régulation de l'érythropoïétine (**Matsumoto et al., 2001**). De plus, l'effet sur le volume érythrocytaire peut être expliqué par l'effet du stress oxydatif causé par l'aniline conduisant à la formation des radicaux libres capables d'induire des peroxydations lipidiques des érythrocytes et également l'oxydation de l'hémoglobine (**Khan et al, 1997 ; Cao et al, 2023**). D'autre part, l'augmentation du nombre des globules blanc sa près traitement par l'aniline s'explique par l'intervention des leucocytes du système de défense immunitaire contre les dommages oxydatifs causés par l'aniline (**Khake et al, 2022**).

L'effet protecteur de venin d'abeille sur l'hémato-toxicité et la production des radicaux libres du stress oxydatif au niveau des érythrocytes et des organes cibles figurent dans plusieurs travaux scientifiques (**Abd El-Haleim et al, 2020 ; El Adham et al, 2022 ; Lotfy et al, 2022**). Cependant, l'effet protecteur du venin d'abeille contre l'aniline reste encore à élucider et ouvre ainsi des perspectives très vastes.

4 Etude histo-pathologiques de la rate :

Les planches (3A et 3B) représentent les groupes témoins et les groupes traités par le venin d'abeille, l'examen des coupes de la rate révéla une structure normale des pulpes rouges et blanches. Chez les souris traitées par l'aniline. On observe une désorganisation générale et perte évidente de distinction entre le rouge et le blanc des pulpes ainsi qu'une diminution des cellules lymphocytaires congestion et une augmentation de l'hémosidérose a été observée (Planche3C). Le groupe 4 qui correspond au traitement combiné (Planche3D), met en évidence une amélioration considérable, car la distinction apparent e entre les pulpes rouges et blanches est notée, ainsi qu'une diminution de lymphocytes nécrotiques et de congestions cellulaires.

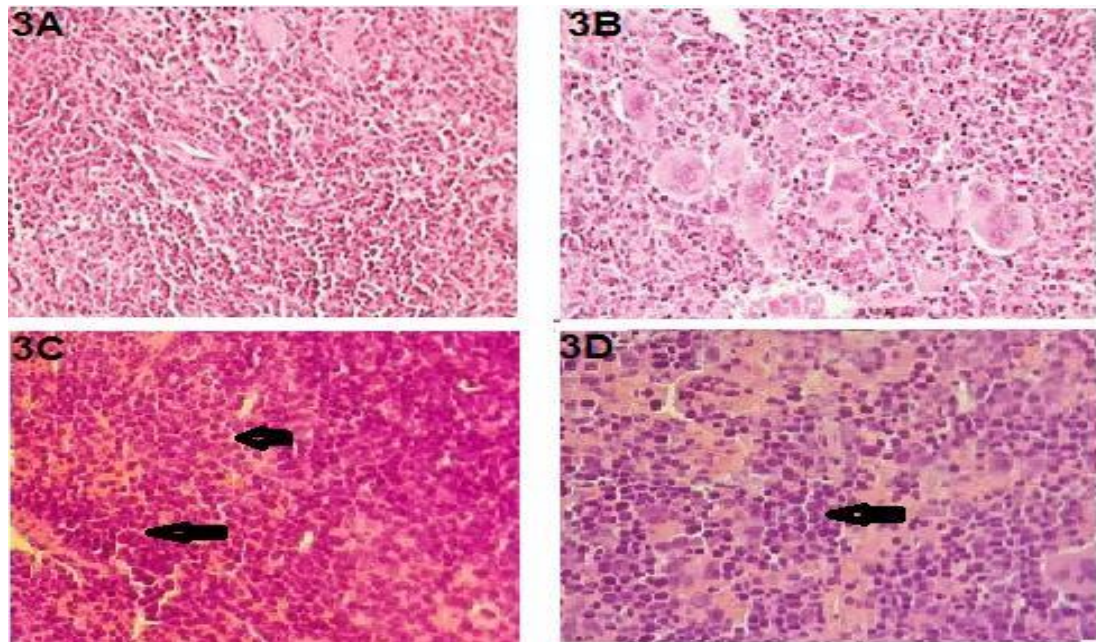


Planche 03 : Effet histo-pathologique de l'aniline sur la toxicité splénique. 3A et 3B ; Souris témoins et souris traitées par le venin d'abeille montrant une structure normale des pulpes rouges et blanches de la rate. 3C ; Souris traitées par aniline montrant une perte de la distinction entre les pulpes rouges et blanches et la présence des lymphocytes nécrotiques (flèches). 3D : Souris traités par aniline/le venin d'abeille montrant une légère altération tissulaire caractérisée par une distinction évidente entre les pulpes rouges et blanches. Hématoxyline -Eosine, (Gr : x400).

Les atteintes tissulaires de la rate causées par l'aniline sont rapportés dans certaines travaux scientifiques (**Bus et al,1987 ;Khan et al, 2000 ; Makhdoumi et al, 2019**).De plus, l'effet protecteur du venin d'abeille sur les altérations tissulaires au niveau de la rate induite par différents polluants est rapporté dans les travaux de (**Al-Tamimi et al, 2021**).Aucune étude n'a été réalisée sur l'effet du venin d'abeille et son effet sur la structure tissulaire de la rate après une exposition à l'aniline.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives :

Nous avons ainsi mis en évidence l'effet protecteur du venin d'abeille qui s'est manifesté par une amélioration :

➤ Au niveau cellulaire :

- Augmentation du taux de globules rouges chez les souris traitées.
- Un pourcentage d'hématocrites élevés.
- Une stabilité au niveau des paramètres sanguins : VGM, CCMH et TGMH.

➤ Au niveau tissulaire :

Une amélioration au niveau des parenchymes spléniques, la pulpe rouge et la pulpe blanche ont continué d'assurer leur fonction chez les souris traitées.

➤ Ces résultats ouvrent des perspectives, à savoir :

_ L'identification précise de l'ensemble des mécanismes et des réactions qui ont induit cet effet bénéfique c.-à-d. effectuer des études au niveau moléculaires.

_ Approfondir les études des effets du venin d'abeilles sur les structures tissulaires des organes endommagés.

_ Effectuer des études de toxicocinétiques et pharmacocinétiques afin de mettre au point des traitements efficaces avec un effet optimal.

Les Références bibliographiques

Les Références bibliographiques :

A

-Azevedo –Marques MM, Ferreira DB, Costa RS. .Rhabdomyonecrosis experimentally induced in Wistar rats by Africanized bee venom. Toxic on. 1992;(3):344–8.

Abd El-Haleim, E. A. (2020). Molecular study on the potential protective effects of bee venom against fructose-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Pharmacology*, 105(11-12), 692-704.

Aillaud J., 2022. Apithérapie et produits thérapeutiques du venin d’abeille :focus sur la melittine en cancérologie expérimentale. Mémoire de doctorat :Pharmacie. Faculté de pharmacie de Marseille, 97p.

B

Benjamin. 2017. L'anémie: définition, causes et remèdes naturels ..<https://ileauxepices.com/blog/2017/01/16/lanemie-definition-causes-et-remedes-naturels/wp/12167/>

Belabed A.I. 2017.L’histoire universelle des sciences biologiques. Cour de 1^{er}année licence :Des science de la nature et de la vie. Université de Badji Mokhtar Annaba,30p.

Baudel M. 2017. L’apithérapie. Mémoire de Doctorat : Pharmacie. Université de Picarde Jules Verne U.F.R de pharmacie,123p.

Blanc M. 2010. Propriétés et usages médicale des produits de la ruche. Mémoire de doctorat :Pharmacie. Université de Limoges Faculté de médecine et pharmacie,144p.

Besson.T., 2016. Etude de la régulation pharmaceutique des canaux ionique ASIC par des toxines animales, Mémoire de doctorat : Sciences de la vie et de la santé.Université de Nice-Sophia Antipolis-UFRSciences,270p.

-Birnbaum.J., Lavaud .F. Van Der Brempt. X : Allergies au insects. [PDF] (2012); page consultee le 15/05/2023.

C

-Cruzan, G., Corley, R. A., Hard, G. C., Mertens, J. J., McMartin, K. E., Snellings, W. M., & Deyo, J. A. (2004). Subchronic toxicity of ethylene glycol in Wistar and F-344 rats related to metabolism and clearance of metabolites. *Toxicological Sciences*, 81(2), 502-511.

- Chakit, M., Boussekkour, R., El Hessni, A., Bahbiti, Y., Nakache, R., El Mustaphi, H., & Mesfioui, A. 2022. Antiurolithiatic activity of aqueous extract of *Ziziphus lotus* on ethylene glycol-induced lithiasis in rats. *Pharmacognosy Journal*, 14(5).

D

De Maeyer EM, Dalirnan P, Gurney 1M, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. Geneva: WHO 1989.

E

-El Adham, E. K., Hassan, A. I., & Dawoud, M. M. 2022. Evaluating the role of propolis and bee venom on the oxidative stress induced by gamma rays in rats. *Scientific Reports*, 12(1), 2656.

F

-J Fehr, B Favrat, B Schleiffenbaum, PA Krayenbühl, C Kapanci, F vonOrelli.2009. Diagnostic et traitement de lacarence en fer sans anémie. *Rev Med Suisse*; 5:229-34

-Fayet A .2019. Morphologie et anatomie de l'abeille.: <http://www.rucher-rocamadour.org/>,

G

-Ghalem-Berkani, Z. 2012. Etude de quelques caractères transmis par les

Reines d'abeilles de race local *Apis mellifera intermissa* sur trois générations. Mémoire de doctorat: Ecole nationale supérieure agronomique Alger,154p.

k

Kaplan, L.A. 1984. Urea. Kaplan A et al .*Clin chem*. The C.V. mosby Co. Silouis. Tronto .Princeton. pp 1032-1036.

L

Lashein, F. E. D. M., Abd El Rehim, S. A., Abu Amra, E., & HS, S. 2022. Ameliorative Effects of BPF Separated From Honey Bee venoms on Liver and Kidney Functions in Hypothyroidic Male Rat's model. *Sohag Journal of Sciences*, 7(3), 61-70.

- Lotfy, D. M., Hasan, H. F., & Mostafa, D. M. 2022. Pulmonary prophylactic impact of bee venom against alterations induced by gamma irradiation via TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats. *Toxin Reviews*, 41(4), 1199-1206.

M

- Mohanasundari, M., Sabesan, M., & Sethupathy, S. 2005. Renoprotective effect of grape seeds extract in ethylene glycol induced nephrotoxic mice. *Indian J of Experimental Biology*, 43, 356-359
- Matsumoto, K., Seki, N., Fukuta, K., & Ooshima, Y. 2001. Induction of cleft palate in aniline hydrochloride -treated rats: Possible effect of maternal methemoglobinemic hypoxia. *Congenital Anomalies*, 41(2), 112-117.
- Mannequin L. 2022. LES ABEILLES: Une espèce Menacée, pourtant indispensable à l'humanité. Mémoire de doctorat : Pharmacie. Université de Clermont Auvergne U.F.R de pharmacie, 176p.
- Modick H, Weiss T, Dierkes G, Koslitz S et al. 2016. Human metabolism and excretion kinetics of aniline after a single oral dose. *Arch Toxicol*. 90(6)
: 1325–1333.

N

National Health Service (NHS). 2021. Iron deficiency anemia. Site internet: NHS. Londres

P

Phillips J, Henderson AC. 2018. Hemolytic anemia: evaluation and differential diagnosis.

Am Fam Physician. 98(6):354-61

Paluhn J. 2004.- Subacute inhalation toxicity of aniline in rats: analysis of time –dependence and concentration-dependence of haematotoxic and splenic effects. *Toxicol Sci*. 81(1):198-215.

R

Rashid, S., Sameti, M., Alqarni, M. H., & Bar, F. M. A. 2023. In vivo investigation of the inhibitory effect of *Peganum harmala* L. and its major alkaloids on ethylene glycol-induced urolithiasis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 300, 115752.

S

Schultz, A. 1984. Uric acid. *Clin. Chem. Toronto. Princeton*, pp 1261-1266.

Singh, A., Vellapandian, C., & Krishna, G. 2022. Preventive and therapeutic effects of *Aervalanata* (L.) extract on ethylene glycol-induced nephrolithiasis in male Wistar albino rats. *Digital Chinese Medicine*, 5(2), 199-209.

Sharma, Y. K., & Gilhotra, U. K. 2022. Effect of Citrus Limon (L.), Citrus Aurantium And Citrus Medica On Ethylen Glycol Induced Urolithiasis In Rats. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 601-608

V

Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. 1972. Cardiovascular effects of anemia. *3(3):415-26.*

Viel C., et Doré J C : Histoire et emplois du miel, de l'hydromel et des produits de la ruche. (2003), disponible sur : <https://www.persee.fr> , page consulté le 15/05/2023.

W

WHO. 2017. Cibles mondiales de nutrition 2025. Note d'orientation sur l'anémie. Geneva file:///C:/Users/%C2%A8PMS/Downloads/WHO_NMH_NHD_14.4_fre.pdf

WHO/UNICEF/UNU. 2001. Iron deficiency anemia: assessment, Prevention, and control.

Geneva. <https://www.who.int/publications/m/item/iron-children-6to23--archived-iron-deficiency-anaemia-assessment-prevention-and-control>

Y

Yavasoglu A, Karaaslan MA, Uyanikgil Y, Sayim F, Ates U, Yavasoglu NU. 2008. [Toxic effects of anatoxin-a on testes and sperm counts of male mice](#). *Exp Toxicol Pathol*. 60(4-5):391-6