

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

- جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل -  
Université Mohamed Seddik BenYahia -Jijel-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département: Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

**Mémoire de fin d'études**  
En vue de l'obtention du diplôme : Master Académique En Sciences  
Biologiques  
**Option : Sciences Pharmacologiques**

## *Thème*

**Recherche sur l'effet chimiopréventif et antinéoplasique de  
la propolis et ses constituants contre les cancers digestifs**

**Membres de jury :**

**Présidente :** Dr. Hassiba ROUIBAH

**Examinatrice :** Dr. Widad KEBSA

**Encadrante :** Dr. Hadjer BRIHOUM

**Présenté par :**

ABIDA Imane

SADOUDI Ibtissam

GHEDIRI Khaoula

**Année universitaire : 2020-2021**

**Numéro d'ordre (bibliothèque) :**



## Remerciement



*Avant toute chose, nous remercions **ALLAH** le tout puissant, qui nous a donné la force, le courage, la volonté et la patience d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.*

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre encadrante, **Dr Hadjer BRIHOUM** qui nous a encadré et dirigé avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'ils nous ont permis de réaliser ce travail.*

*Nous exprimons nos vifs remerciements **Dr Hassiba ROUBAH** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde reconnaissance au **Dr Widad KEBSA** pour avoir accepté également d'examiner notre travail.*

*Nos remerciements s'adressent également à tous les enseignants et tous les responsables de la faculté des sciences de la nature et de la vie.*

*Enfin nous remercions toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.*



# *Dédicace*



*Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :*

*A l'être le plus cher de ma vie, ma mère **Dahbia**,  
A celui qui m'a fait de moi une femme, mon père **Mourad**,  
Pour leurs patience, leurs amour, leurs soutien  
et leurs encouragements.*

*A ma sœur **Nour el houda***

*A mes frères **Islam et Ahmed Abdallah***

*A tous mes amis de promotion de 2<sup>ème</sup> années master en science pharmacologique,  
toute personne qui occupe une place dans mon cœur.*

*Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, de secondaire  
ou de l'enseignement supérieur.*



***Imane***



# Dédicace



*Avec ma gratitude et tout mon amour, je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire :*

*A ma mère **AKILA**, tu m'as inculqué le goût de la vie et le sens de la responsabilité...*

*A mon père **ELIAS**, tu étais toujours la source de l'honneur, du courage et celui qui a fait de moi femme... puisse dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde*

*Avec toute ma fidélité et tout mon amour pour vous, mes parents, je ne pourrai jamais égaler votre mérite.*

*A mon frère: **FARES***

*et mes belles soeurs : **HAYAT** et **HOUDA***

*Pour leur soutien moral, leur complicité, leur présence à tout moment à mes côtés et de m'avoir fait confiance.*

*A toute ma famille grande et petite.*

*A mes meilleurs amis chacun à son nom.*

*A la fin je dédie très chaleureusement ce mémoire à mon trinôme d'étude **IMANE** et **KHAOULA**.*



**Ibtissam**



# Dédicace



*A L'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail*

*Que je dédie :*

*A ma Mère : GHanoujda*

*Tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir*

*A mon Père : Salah*

*Qui m'a aidé pendant toutes mes années d'étude*

*A mes frères : Samir et soufien*

*A mes sœurs : Assia, Linda, wafa, Ilheme*

*Pour être toujours présentes a mes coté quand j'ai besoin a vous*

*A toute la famille Ghediri et pour toute ma famille sans exception.*

*A tous mes amis et a tous ceux qui me connaissent de Proche ou de loin.*



*Khaoula*

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I : Cancers digestifs</b> .....	3
I.1. Généralités sur le tube digestif .....	3
I.1.1 Organisation générale du tube digestif .....	3
I.1.2. Anatomie et histologie .....	5
I.2. Les cancers digestifs.....	7
I.2.1. Cancer de l'œsophage.....	7
I.2.2. Cancer de l'estomac.....	7
I.2.3. Cancer colorectal .....	8
I.2.4. Cancer anal .....	8
I.3. Variation épidémiologiques .....	8
I.4. Facteurs de risque .....	9
I.5. Classification et stades des cancers digestifs .....	12
I.6. Traitement du cancer digestif .....	12
I.6.1 La chirurgie .....	13
I.6.2. Chimiothérapie .....	13
I.6.3. La radiothérapie .....	13
I.6.4. Les thérapies ciblées .....	14
I.6.5. La phytothérapie .....	14
<b>Chapitre II : Propolis et ses constituants</b> .....	16
I-1- Définition de la propolis .....	16
I-2- Histoire de la propolis.....	16
I-3- Récolte de la propolis .....	17
I-3-1- Récolte de la propolis par les abeilles .....	17
I-3-2. Récolte par l'apiculteur .....	18
I-4- Origine de la propolis .....	19

II- Les constituants de la propolis .....	19
II-1. Propolis à base des polyphénols .....	20
II. 2. Propriétés physico-chimiques .....	23
II-3. Les différents types de la propolis Algérienne .....	24
II-4. Propriétés pharmacologiques.....	25
II-4.1. Activité antibactérienne .....	25
II-4.2. Activité anti inflammatoire .....	26
II-4.3. Activités antifongique et anti-virale .....	26
II-4.4. Activité anti cancéreuse .....	27
<b>Chapitre III : Effet chimiopréventif et antinéoplasique de la propolis et ses constituants sur les cancers digestifs .....</b>	<b>28</b>
<b>III-1.Introduction .....</b>	<b>28</b>
III-2. Propriétés antioxydantes et cytoprotectrices .....	29
III-3.Propriétés anti-inflammatoire .....	32
III-4. Propriétés immun-modulatrices .....	33
III-5.Effet antiprolifératif et cytotoxique sur les lignées cellulaires digestives .....	35
<b>Conclusion et Perspectives.....</b>	<b>49</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>50</b>

## Liste des abréviations

**ADK:** Adinocarcinome gastrique

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**AKT:** Protéine kinase B (PKB)

**ATM:** Ataxie téléangiectasie mutée

**AZT:** Azidothymidine

**Bax :** Protéine Bcl-2–associée X

**BCL-2 :** B-cell lymphoma 2

**Bcl-XL :** B-cell lymphoma-extra large

**BrdU :** Bromo déoxyuridine

**CAPE:** Caffeic acid phényl ester

**Caspase-3:** Cystéine protéases avec spécificité d'aspartate<sup>3</sup>

**CAT:** Catalase

**CCK-8:** Cell Counting Kit-8

**CCR:** Cancer colorectal

**CG:** Cancer gastrique

**COX-2:** Cyclooxygénase-2

**CXCR3:** Chimérotine (C-X-C motif) récepteur 3

**DPPH:** 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

**EEYP:** Extrait éthanolique de propolis jaune

**EGF:** Facteur de croissance épidermique

**EGFR:** Récepteur du facteur de croissance épidermique

**ERK:** Kinases régularisées par un signal extracellulaire

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peroxyde d'hydrogène



**H. pylori:** *Helicobacter pylori*

**IFN- $\gamma$ :** Interféron gamma

**IL-6:** Interleukin-6

**IL-8:** Interleukin-8

**JNK:** c-Jun N-terminal Kinase

**MALT:** Mucosa-associated lymphoid tissue

**MAPK:** Mitogen-activated protein kinase

**MDA:** Malondialdéhyde

**MMP:** Matrix metalloproteinase

**MNNG:** N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine

**MTT:** Medical training therapy (2,5-diphenyltetrazolium bromide )

**NF- $\kappa$ B:** Nuclear factor-kappa B

**NK:** Natural killer

**NO:** Oxyde nitrique

**PLD:** Phospholipase D

**RGO:** Reflux gastro-oesophagien

**RNS:** Reactive nitrogen species

**ROS:** Reactive oxygen species

**SOD:** Superoxydedismutase

**TLR-4:** Toll-like receptor 4

**TMRE:** Tetramethylrhodamine, Ethyl Ester

**TNF- $\alpha$ :** Tumor necrosis factor  $\alpha$

**TRAIL:** Tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand

**TSA:** Trans-scirpusine A

**VEGF:** Vascularendothelialgrowth factor

**VEGFR:** Vascularendothelialgrowth factor receptor

**VIH:** Virus de l'immunodéficience humaine

**VPH:** Virus du papillome humain

**Wnt:** Voie Wingles

## Liste des Figures

<b>Figure 01:</b> Localisation des organes de tube digestif.....	3
<b>Figure 02 :</b> Structure de la paroi digestive.....	4
<b>Figure 03:</b> Coupe sagittale du rectum.....	6
<b>Figure 04 :</b> Aspect histologique de la paroi digestive.....	7
<b>Figure 05 :</b> La propolis brute provenant de la montagne Algérienne.....	16
<b>Figure 06 :</b> Collecte et fabrication de la propolis par les ouvrières butineuses.....	17
<b>Figure 07 :</b> La récolte de la propolis avec un filet en plastique placé sur le dessus de la ruche .....	18
<b>Figure 08 :</b> Les constituants généraux moyens de la propolis.....	20
<b>Figure09 :</b> Structure de base des flavonoïdes.....	21
<b>Figure 10 :</b> Résumé schématique de la voie de signalisation p16INK4a-Rb et p53-p21 et l'altération des cellules colorectales survenant suite à un traitement à l'apigénine.....	32
<b>Figure 11 :</b> Le mécanisme potentiel proposé de la voie apoptotique induite par le cardol dans les cellules SW620.....	39
<b>Figure12 :</b> Différents mécanismes moléculaires des effets de la quercétine contre le cancer de l'œsophage.....	40
<b>Figure 13 :</b> Mécanisme par lequel l'apigénine induit l'apoptose et supprime la croissance cellulaire dans HCT-116 cellules.....	44
<b>Figure 14 :</b> Structures chimiques des constituants bioactifs étudiés de la propolis .....	48

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Changements sélectionnés dans la nouvelle classification des tumeurs du système digestif.....	12
<b>Tableau 2 :</b> Principales molécules dites de «thérapie ciblée» utilisées en oncologie digestive.....	14
<b>Tableau 3:</b> Composition chimique de la propolis brute.....	23
<b>Tableau 4 :</b> Les types de la propolis les plus répandus.....	24

# **Introduction**

Le cancer est un problème de santé majeur dans le monde entier, causant environ 9,6 millions de décès en 2018 (Connor et al., 2020). C'est une maladie complexe dans laquelle les cellules d'un tissu spécifique ne répondent plus aux signaux à l'intérieur du tissu, qui régulent la différenciation, la survie, la prolifération et la mort cellulaire. En conséquence, ces cellules s'accumulent dans le tissu, provoquant des dommages locaux et une inflammation (Seyfried et al., 2010).

Il existe plus d'une centaine de variétés de cancer, qui peuvent se loger dans différents tissus et organes. Les cancers digestifs représentent 20% des cancers diagnostiqués annuellement à l'échelle mondiale comprend principalement, le cancer colorectal (CCR), le cancer gastrique (CG) et le cancer de l'oesophage (Shi et al., 2017). Ils constituent de ce fait une préoccupation majeure de la santé publique.

En Algérie, les CCR sont devenus les premiers cancers digestifs chez les deux sexes. Le cancer de l'estomac compte parmi les cancers les plus fréquents, occupant ainsi la troisième position, après le cancer du poumons et de la vessie chez l'homme et le cancer du sein et du col de l'utérus chez la femme (Abderrahmane et al., 2015).

Depuis l'antiquité, et malgré la découverte de nouveaux composés en chimie de synthèse, les sources naturelles restent le principal fournisseur de nouveaux médicaments et de nouvelles structures chimiques. Nous assistons donc à un regain de la phytothérapie surtout pour les produits riches en polyphénols, et principalement en flavonoïdes qui ont montré des propriétés biologiques antioxydantes intéressantes (Kurek-Górecka et al., 2014).

Les chercheurs ont découvert de nouveaux composés naturels plus efficaces et à moindres effets indésirables, leurs dérivés ou leurs composants actifs constituent une source excellente pour la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques (Premratanachai et al., 2014). L'Organisation mondiale de la santé estime qu'entre 70 et 95 % de la population des pays en développement utilisent des produits naturels comme alternative thérapeutique (Santos et al., 2020).

Parmi ces composés il y a la propolis communément appelée « colle d'abeille » qui est un mélange résineux naturel produit par les abeilles (Rodrigues et al., 2020). Les produits de la ruche sont utilisés depuis longtemps en tant que bio-ressources importantes en raison de leurs

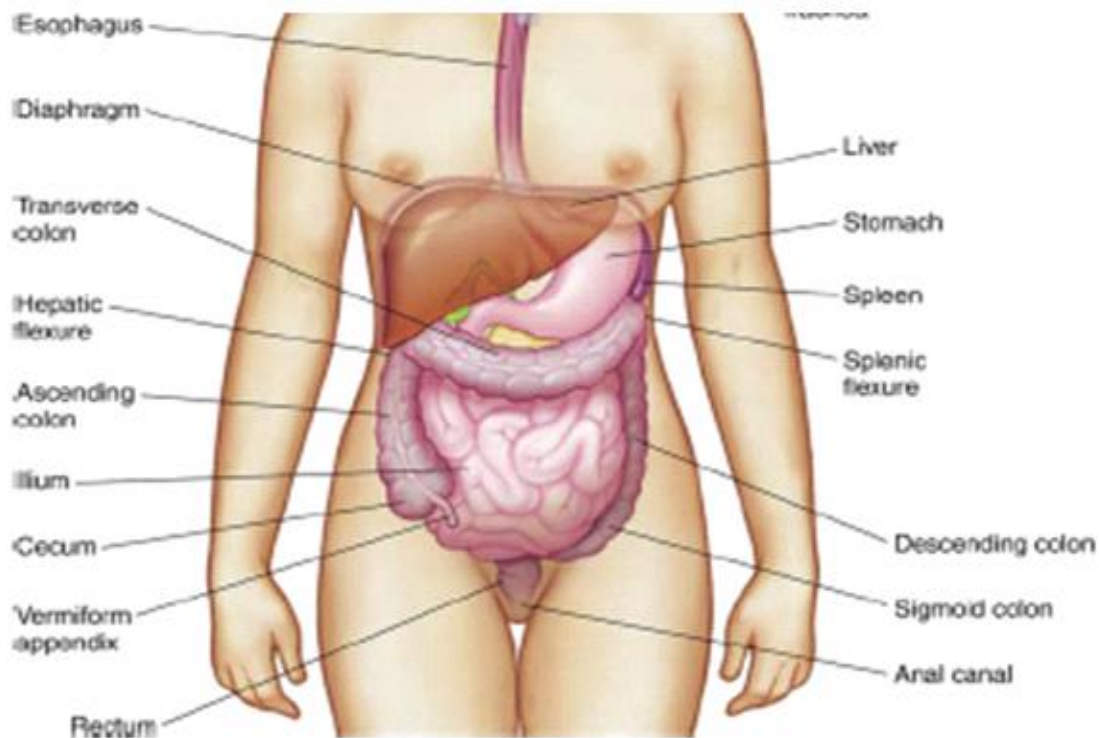
propriétés largement bénéfiques. De nos jours, l'application de la propolis dans la médecine moderne est due à ses diverses propriétés pharmacologiques et biologiques, telles que les propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales, antioxydantes, anti-inflammatoires, antitumorales, immunostimulantes...etc (Anjum et al., 2019).

Le but de ce travail est de faire une recherche bibliographique sur l'effet chimiopréventif et antinéoplasique de la propolis et de ses constituants sur les cancers digestifs. Il est divisé en trois parties dont la première se base sur les cancers digestifs et ses traitements. La deuxième partie se concentre sur une recherche bibliographique sur la propolis, sa composition en molécules bioactives et ses principales propriétés pharmacologiques et enfin la troisième partie basé sur la recherche des propriétés cytoprotectrices, anti oxydantes, immuno-modulatrices et anti-inflammatoire de la propolis sur les cancers digestifs ainsi que l'effet anti prolifératif et cytotoxique de ce composé bioactif sur les lignées cellulaires digestifs et sur le modèle animale.

## I.1. Généralités sur le tube digestif

### I.1.1 Organisation générale du tube digestif

Le tube digestif est un tube musculaire très long. Anatomiquement il comprend l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin y compris le rectum et le canal anal (figure 1). Son rôle principal est d'ingérer et de digérer les aliments, absorber les nutriments essentiels (glucides, protéines, graisses, minéraux et vitamines) et d'éliminer les déchets (Reed et al., 2009). Quel que soit le tronçon envisagé, on retrouve une architecture générale qui est identique sur le plan histologique et qui s'explique par l'existence de certaines fonctions communes à tout le tube digestif.



**Figure 01 : localisation des organes de tube digestif** (Reed et al., 2009)

Le tube digestif est constitué de 4 tuniques concentriques qui sont à partir de la lumière : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse puis une tunique conjonctive externe.

**La muqueuse** est la couche la plus interne, tapisse tout le tractus gastro-intestinal comporte un épithélium de revêtement et un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de chorion (ou lamina propria) et la musculaire muqueuse (ou muscularismucosae). Le chorion contient du

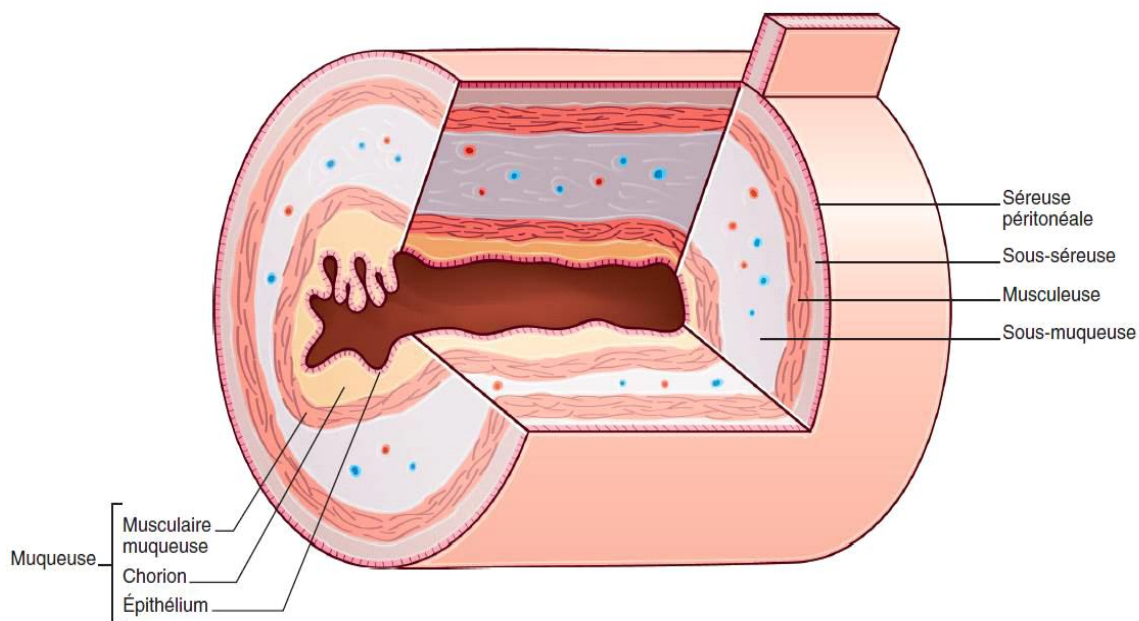


tissu lymphoïde diffus et des follicules lymphoïdes. Il peut renfermer dans certaines localisations des glandes. Il est riche en vaisseaux ayant un rôle nutritif pour ces glandes ou bien un rôle de récupération des nutriments liés à la fonction d'absorption. La musculature-muqueuse est constituée d'une mince couche de tissu musculaire lisse (Reed et al., 2009).

**La sous- muqueuse** est constituée de tissu conjonctif supportant la muqueuse. Elle contient des vaisseaux sanguins, lymphatiques, des glandes sous-mucosales ainsi qu'un réseau nerveux appelé le plexus nerveux de Meissner (Reed et al., 2009).

**La musculuse** Au niveau de la cavité buccale, du pharynx et dans la partie supérieure de l'oesophage, la musculuse externe est composée de cellules musculaires striées, aidant à l'ingestion des aliments. Dans le reste du tractus, elle est composée de deux couches de cellules musculaires lisses : une couche circulaire et une couche longitudinale. Le plexus d'Auerbach, un réseau nerveux liant ces deux couches, coordonne ainsi le péristaltisme intestinal (Reed et al., 2009).

**La tunique externe** L'adventice, ou séreuse, est la couche la plus externe de la paroi intestinale. Elle est composée de cellules épithéliales squameuses et formée de tissu conjonctif, rattachée aux tissus environnants et supportant les organes (on parle alors d'adventice), ou adjacente à la cavité péritonéale (Reed et al.,2009).



**Figure 02 : Structure de la paroi digestive (Howlader et al., 2014)**

## **I.1.2. Anatomie et histologie**

### **I.1.2.1. L'œsophage**

L'œsophage est un tube musculaire qui relie la cavité buccale avec l'estomac. Il traverse le cou et le thorax. Il comprend 04 segments : cervical, thoracique, diaphragmatique, et abdominal. Au moyen d'une série de contractions, appelées péristaltisme, l'œsophage délivre de la nourriture à l'estomac (Gelberg.,2014). L'œsophage est fermé par un sphincter, le cardia, qui s'oppose au reflux de liquide acide gastrique dans l'œsophage (reflux gastro œsophagien). Il mesure d'environ 25cm (Reed et al.,2009).

### **I.1.2.2. Estomac**

L'estomac (ou gaster) est la partie la plus large du tube digestif qui fait suite à l'œsophage abdominal au niveau du cardia et se termine par le pylore (Hammoudi., 2010). C'est une structure en forme de sac allongé ressemblant à une « cornemuse ou à un *J* » qui est continuellement proximale avec l'œsophage abdominal, et distalement avec le duodénum (Mahadevan., 2017). L'estomac est une poche de 25 cm de longueur, de 10-12 cm de largeur, de 8 cm d'épaisseur et de 30 ml de capacité à la naissance et chez l'adulte 1,5 à 2 litres de capacité. Ces dimensions varient avec l'état de réplétion (Hammoudi., 2010). L'estomac humain est divisé en quatre parties qui présentent des caractéristiques histologiques différentes : cardia, fundus, corps ou corpus, et antrum (pylore).

### **I.1.2.3. Intestin grêle**

L'intestin grêle est un segment qui fait suite à l'estomac. C'est un organe massif d'une longueur moyenne de 3 à 5 mètres et est situé dans la cavité abdominale. Il se divise en duodénum, jéjunum et iléon. (Lopez et al., 2020).L'intestin grêle est l'organe central de l'absorption et de la décomposition des nutriments

Elle présente plusieurs dispositifs de niveaux d'amplification de surface :

- anatomique qui sont les anses intestinales et les valvules conniventes
- histologique qui sont les villosités intestinales et les microvillosités entérocytaires.

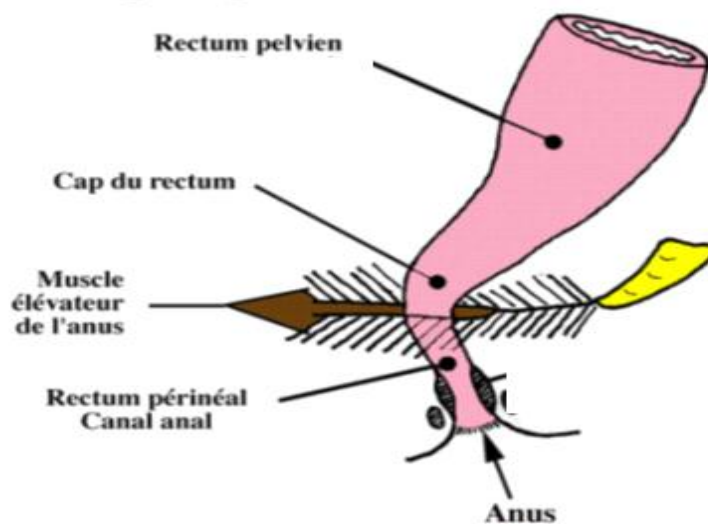
#### I.1.2.4. Colon

Le colon représente la partie du gros intestin située entre la valvule iléo-caecal et la jonction recto-sigmoïdienne. Il mesure 1,5m de long et comprend 4 parties distinctes qui sont : le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde (Huether et al., 2006 ; Griffin-Sobel., 2017).

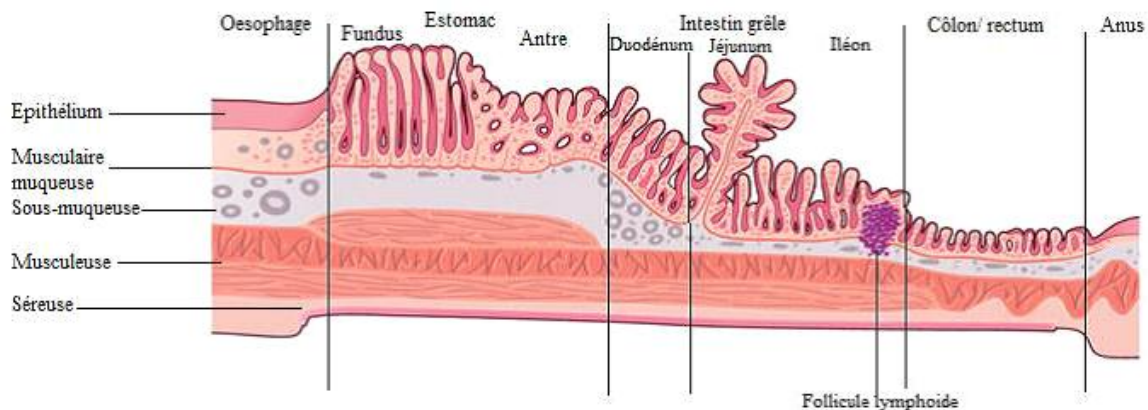
#### I.1.2.5. Rectum et Canal anal

Le rectum c'est la partie terminale de tube digestif, il fait suite au côlon sigmoïde et se termine en bas par l'anus. . Le rectum a la forme d'un entonnoir il est divisé en deux segments séparés par un angle :

- le rectum pelvien c'est un conduit cylindrique mesure 13cm de long compris entre la charnière recto sigmoïdienne et la jonction anorectale, orienté en bas et en avant
- le rectum périnéal ou canal anal c'est une portion rétrécie de 5cm de longueur qui se termine au niveau de l'anus, orientée en bas et en arrière, muni d'un double système sphinctérien : sphincter interne (lisse) et externe (strie).
- le cap du rectum représente le muscle élévateur de l'anus qui joue un rôle important dans la continuité anale (Masrar., 2021).



**Figure 3 :** Coupe sagittale du rectum (Masrar., 2021)



**Figure 04:** Aspect histologique de la paroi digestive (Howlader et al., 2014)

## I.2. Les cancers digestifs

### I.2.1. Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est une tumeur maligne primitive dont l'incidence varie selon les pays qui se développe dans la muqueuse de l'œsophage. Est un cancer de diagnostic tardif et à pronostic défavorable en raison de l'absence de dépistage précoce de lésions précancéreuses, liée au retard de consultation (Oumboma et al., 2014).

Le type le plus fréquent est le carcinome épidermoïde de l'œsophage, souvent associé à une intoxication alcool-tabagique et/ou au fait de boire des boissons trop chaudes (Islami et al., 2009). Le deuxième type en fréquence est l'adénocarcinome situés en général au niveau du tiers inférieur de l'œsophage et du cardia et favorise par la présence d'un reflux gastro œsophagien (Jemal et al., 2011).

### I.2.2. Cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac est une tumeur maligne qui se développe lentement, Il existe plusieurs types de cancers de l'estomac ou cancers gastriques qui se distinguent les uns des autres en fonction de la nature des cellules qui sont à leur origine. En première position, l'Adinocarcinome gastrique (ADK) qui est une tumeur épithéliale maligne développée à partir de la muqueuse gastrique, il s'agit de la troisième tumeur maligne du tube digestif après

le cancer colorectal; sa localisation préférentielle se situe sur la petite courbure gastrique (60 % des cas), soit au cardia soit au dernier tiers de l'antra gastrique (Ahn et al.,2009).

On deuxième position, lymphome du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) qui se caractérise par une infiltration massive de cellules lymphoïdes la lamina propria entraînant une destruction des glandes gastriques et la formation de lésions lympho-épithéliales (Capelle et al.,2008).

### **I.2.3. Cancer colorectal**

Le cancer colorectal (CCR), l'une des maladies oncologiques les plus courantes dans le monde, un grand nombre de travaux, ont montré que le CCR n'est pas une seule maladie mais un groupe hétérogène de tumeurs avec un fond génétique et épigénétique différent (Silvestri et al.,2013), les risques de cette maladie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et certains facteurs environnementaux.

### **I.2.4. Cancer anal**

Le cancer anal est une tumeur rare avec une incidence qui a monté au cours des 25 dernières années. Il représente jusqu'à 4% de tous tumeurs malignes ano-rectales et 1,5% des malignités gastro-intestinales. Les changements culturels à l'échelle mondiale ont introduit divers facteurs de risque identifiables, y'a compris l'infection par le virus du papillome humain (VPH), infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), tabagisme... (Uronis et al., 2007)

Cependant, dans les dernières décennies, l'incidence du cancer de l'anus a montré une tendance à la hausse à l'échelle mondiale. Mais à en même temps, des progrès visiblement marqués ont été faite dans la compréhension de physiopathologie de cette maladie conduisant à évolution des modalités de traitement efficaces. (Salati et al., 2012).

## **I.3. Variation Epidémiologiques**

L'appareil digestif est le système le plus concerné par les cancers même si l'on exclut les cancers secondaires. Les cancers du tube digestif sont en augmentation de fréquence régulière depuis plusieurs dizaines d'années. Les études épidémiologiques sont un moyen de faire évoluer la situation et apportent des renseignements sur la fréquence de ces cancers et sur les facteurs d'environnement qui favorisent leur survenue. La répartition des cancers sur les différents segments du tube digestif est cependant très variable d'un pays à l'autre.

En dépit des avancées récentes de la médecine en termes de dépistage, de prise en charge diagnostique et thérapeutique, les cancers digestifs sont restés un problème majeur de santé publique dans le monde surtout dans nos pays en voie de développement où le diagnostic est posé à un stade tardif au-dessus de toute ressource thérapeutique, en dehors d'un traitement exclusivement palliatif.

En Algérie et en particulier dans la région de Chlef, l'étude de la fréquence des différents types de cancers digestifs durant une dizaine d'années a montré que chez le sexe masculin les cancers digestifs représentent 32,48 % et chez le sexe féminin représentent 24,82 % des cas pour une population de 388 malades.

Le cancer de l'estomac vient en première position dans les cancers digestifs chez les deux sexes. Chez le sexe masculin, il correspond à 34,89 % des cas, viennent ensuite les cancers colorectaux à 21,27 %, de l'œsophage à 10,67 % et de l'intestin grêle à 1,70 %. Chez le sexe féminin, il présente une fréquence de 35,29 % des cas, suivi des cancers colorectaux à 22,87 % et de l'œsophage à 1,30 % (Allem., 2014).

#### **I.4. Facteurs de risques**

Un facteur de risque est quelque chose comme un comportement, une substance ou une affection qui accroît le risque d'apparition d'un cancer. La plupart des cancers digestifs sont attribuables à de nombreux facteurs de risque :

- **Les principaux facteurs de risque reconnus du cancer de l'œsophage**

Age : Le risque de développer un cancer de l'œsophage augmente avec l'âge (Chak et al., 2012).

Sexe : Les hommes sont plus susceptibles que les femmes de développer un cancer de l'œsophage.

Tabac : L'usage de produits du tabac, y compris les cigarettes, les cigares, les pipes et le tabac à chiquer, est un facteur de risque majeur de cancer de l'œsophage. Plus une personne consomme du tabac et plus longtemps, plus le risque de cancersera élevé (Chak et al., 2012).

La maladie de reflux gastro-oesophagien (RGO)

L'estomac produit normalement de l'acide fort et des enzymes pour aider à digérer les aliments. Chez certaines personnes, l'acide peut s'échapper de l'estomac vers la partie

inférieure de l'œsophage. Chez de nombreuses personnes, le reflux provoque des symptômes tels que des brûlures d'estomac ou des douleurs qui semblent provenir du milieu de la poitrine. Les personnes atteintes de RGO ont un risque légèrement plus élevé de développer un adénocarcinome de l'œsophage (Howlader et al., 2016).

Obésité : Les personnes en surpoids ou obèses (très en surpoids) ont un risque plus élevé de développer un adénocarcinome de l'œsophage. Cela s'explique en partie par le fait que les personnes obèses sont plus susceptibles d'avoir un reflux gastro-œsophagien (Howlader et al., 2016, Ku GY et al., 2020).

- **Les principaux facteurs de risque reconnus du cancer de l'estomac**

Les scientifiques ont découvert plusieurs facteurs de risque qui rendent une personne plus susceptible de contracter un cancer de l'estomac.

Une gastrite chronique causée par une bactérie appelée *Helicobacter pylori*, l'infection par ce type de bactérie semble être une cause majeure de cancer de l'estomac, en particulier les cancers de la partie inférieure (distale) de l'estomac. Une infection à long terme de l'estomac par ce germe peut entraîner une gastrite atrophique et d'autres modifications précancéreuses de la paroi interne de l'estomac. Le tabagisme, une alimentation riche en produits salés et pauvre en légumes et en fruits frais, des antécédents de cancer de l'estomac dans la famille ou encore une prédisposition génétique augmentant le risque de développer un cancer de l'estomac, et d'autres facteurs comme : genre, age, ethnicité, la géographie (Dhalla et al., 2011).

- **Les principaux facteurs de risque du cancer de l'intestin grêle**

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est si rare que les facteurs de risque de cette maladie ont été difficiles à étudier. Certains des facteurs de risque connus comprennent:

Sexe : Le cancer de l'intestin grêle survient un peu plus souvent chez les hommes que chez les femmes.

Âge : Les cancers de l'intestin grêle ont tendance à survenir plus souvent chez les personnes âgées.

Ethnicité : Les Afro-Américains sont plus souvent touchés par ces cancers que les personnes d'autres races.

Tabagisme et consommation d'alcool : Certaines études ont révélé un risque accru en fumant ou en buvant de l'alcool (Chamberlainet al., 2015).

Diète : Certaines recherches ont suggéré que les régimes riches en viande rouge et en aliments salés ou fumés pourraient augmenter le risque de cancer de l'intestin grêle.

Maladie cœliaque : Pour les personnes atteintes de la maladie cœliaque, la consommation de gluten amène le système immunitaire du corps à attaquer la muqueuse intestinale.

Cancer du côlon : Les personnes qui ont eu un cancer du côlon ont un risque accru de cancer de l'intestin grêle (Doyon et al.,2014).

- **Les principaux facteurs de risque reconnus du cancer colorectal sont :**

Le cancer colorectal touche un large éventail de personnes. La plupart de ses cancers étaient auparavant et pourraient encore être exposés à de nombreux facteurs de risque. Le reste est soit génétiquement prédisposé ou associé à d'autres maladies intestinales (Lee et al., 2012).

On estime que plus de 80% des patients atteints le cancer colorectal a été exposé à un certain nombre de facteurs de risque, comme le sexe masculin, un âge plus avancé, une consommation élevée de viande rouge ou grasse, tabagisme et obésité (Watson et al.,2011) et le risque d'alcool (Fedirko et al., 2011). En outre, environ 10% de ces les cas sont liés à une activité insuffisante (Lee et al., 2012).

- **Les principaux facteurs de risque reconnus du cancer de l'anus**

Infection par le VPH (virus du papillome humain) : Est le facteur de risque le plus important de cancer anal. Le VPH est un groupe de plus de 150 virus apparentés, le même groupe de virus qui cause le cancer du col de l'utérus. En fait, les femmes ayant des antécédents de cancer du col utérin (ou pré-cancer) ont un risque accru de cancer anal (Castellsagué et al., 2002).

Les personnes infectées par le VIH (le virus de l'immunodéficience humaine), sont beaucoup plus susceptibles de contracter un cancer anal que celles qui ne sont pas infectées par ce virus (Goodman et al.,2020).

Activité sexuelle : Avoir plusieurs partenaires sexuels augmente le risque d'infection par le VIH et le VPH. Cela augmente également le risque de cancer anal (Czito et al.,2019).

Le tabagisme augmente le risque de cancer anal (Czito et al.,2019).



Immunité abaissée : Des taux plus élevés de cancer anal surviennent chez les personnes ayant une immunité réduite, telles que les personnes atteintes du SIDA ou les personnes qui ont subi une transplantation d'organe et doivent prendre des médicaments qui suppriment leur système immunitaire (Czito et al.,2019, Goodman et al.,2020).

### I.5. Classification et stades des cancers digestifs

La classification OMS des tumeurs du système digestif reflète des progrès importants dans notre compréhension des tumeurs du système digestif (tableau 1). Pour la première fois, certains types de tumeurs sont définis autant par leur phénotype moléculaire que par leurs caractéristiques histologiques, cependant, dans la plupart des cas, la classification histopathologique reste pour le diagnostic.

**Tableau 1 :** Changements sélectionnés dans la nouvelle classification des tumeurs du système digestif (Rindi et al., 2018).

<b>Classification des cancers digestifs</b>
Adénocarcinome œsophagien
Carcinome épidermoïde de l'œsophage et dysplasie épidermoïde de l'œsophage
Adénocarcinome gastrique
Petits carcinomes intestinaux et ampullaires
Adénocarcinome à cellules de gobelet de l'appendice
Lésions dentelées du côlon, du rectum et de l'appendice
Dysplasie squameuse anale
Sarcome à cellules dendritiques folliculaires inflammatoires EBV positif du tube digestif
Syndromes tumoraux génétiques du système digestif

### I.6. Traitement du cancer digestif

Historiquement la chirurgie est le premier traitement cancérologique et la seule dans plusieurs cancers digestifs.

Les prises en charge multimodales, associant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie ont démontré leur faisabilité et leur impact positif sur le risque de récurrence

locorégionale et fréquemment sur la survie globale dans plusieurs cancers digestifs (Shapiro et al.,2015).

### **I.6.1 La chirurgie**

Le principal traitement du cancer colorectal et le cancer gastrique est la chirurgie. Dans le cas de cancer gastrique, elle est recommandée pour les différents stades de la tumeur avec un objectif curatif.

La résection chirurgicale de la tumeur peut être réalisée selon trois modalités : lorsque la tumeur est très petite, peu profonde, une résection par endoscopie est possible ; lorsque la tumeur est moins superficielle et située dans la partie inférieure de l'estomac, une gastrectomie partielle est pratiquée ; lorsque la tumeur est située au niveau du corps de l'estomac ou du cardia, la gastrectomie doit être totale. Dans ce cas, l'estomac est retiré entièrement, L'extrémité de l'œsophage est alors raccordée à l'intestin : cette reconstruction est appelée anastomose oeso-jéjunale (Aparicio et al ., 2004).

En outre, dans le cancer colorectal la chirurgie consiste à retirer la partie du colon touchée par la tumeur et le réseau ganglionnaire correspondant (c'est ce qu' 'on appelle le curage ganglionnaire). Selon la taille de la tumeur et sa localisation, une portion plus ou moins grande du côlon – rectum est enlevée. Etant donné que le côlon ne fait pas partie des organes vitaux, l'être humain peut vivre normalement même si on enlève une grande partie, voire la Totalité (Masrar., 2021).

### **I.6.2. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est l'une des approches thérapeutiques anticancéreuses les plus importantes (Chtourou et al., 2015).Elle Consiste à utiliser des médicaments (agents cytotoxique) qui, non seulement tuent les cellules cancéreuses mais provoquent également de graves effets secondaires en endommageant les cellules saines (Kuzu et al., 2018), parmi les quels sont utilisés dans le traitement de cancer colorectal : Le 5-fluoro-uracile, La capécitabine... En générale, sa durée est de plusieurs semaines, chaque médicament est utilisé selon des règles précises de doses et de durée qui varient parfois dans le temps.

La chimiothérapie est donc pour but de limiter ou prévenir la formation des métastases, réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse et faciliter ainsi son traitement par la chirurgie (Chabner et al., 2005).

### **I.6.3. La radiothérapie**

La radiothérapie, utilisée chez plus de la moitié des patients ayant un cancer, est un traitement anticancéreux locorégional, elle peut être utilisée avant, voir après ou pendant une opération. Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres traitements anticancereux comme la chimiothérapie. C'est un traitement par irradiations qui consiste en l'émission des rayons a haute énergie, ce peut être des rayons X, gamma ou des particules ionisées ciblés sur la tumeur (Aulanger et al., 2016).

### **I.6.4. Les thérapies ciblées**

Ce sont de nouveaux médicaments développé pour freiner la croissance de la tumeur en s'attaquant aux mécanismes qui lui permettent de se développer, on parle de traitements ciblés car ils ont un mode d'action concentré sur les cellules cancéreuses à une étape du développement cellulaire et interfèrent avec la signalisation intracellulaire. Les voies de signalisation de l'epidermalgrowth factor (EGF) et du vasculo-endothelialgrowth factor (VEGF) sont aujourd'hui les cibles thérapeutiques les plus utilisées. Leur modulation par des thérapies ciblées permet d'obtenir des résultats significatifs en termes de survie globale ou de survie sans progression dans de nombreux cancers digestifs avancés ou métastatiques, comme le cancer colorectal, le cancer gastrique, les tumeurs stroma, les gastro-intestinales (Amram et al., 2011).

Ces molécules, leur cible thérapeutique et les indications cliniques sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 2 :** Principales molécules dites de «thérapie ciblée» utilisées en oncologie digestive (Amram et al., 2011).

Agents thérapeutique	Cibles thérapeutiques	Indications en oncologie digestive	Effets secondaires les plus fréquents
<b>Panitumumab</b>	EGFR	Cancer colorectal métastatique	Réactions cutanées
<b>Trastuzumab</b>	HER2	Cancer gastrique localement avancé ou métastatique	Cardiotoxicité, réactions immunoallergiques
<b>Lapatinib</b>	EGFR et HER2 tyrosine kinase	A l'étude : cancer gastrique	symptômes gastro-intestinaux
<b>Sunitinib</b>	VEGFR	A l'étude : cancer œsophagiens, cancer colorectal métastatique	Fatigue, troubles gastro-intestinaux, hypertension

### I.6.5. La phytothérapie

Le terme de phytothérapie désigne le traitement ou la prévention des maladies par l'usage des plantes elle agit essentiellement de manière progressive et communément employée pour soutenir des fonctions vitales de l'organisme. Plusieurs études ont montré l'efficacité de différents produits naturels pour le traitement des cancers digestif, tels que l'utilisation de la propolis, car leur potentiel thérapeutique pour traiter plusieurs maladies est bien démontré (Banskota et al., 2001).

### I-1- Définition de la propolis

La propolis également appelée colle d'abeille et dans certaines références en russe la pénicilline (Ahangari et al., 2018) est un produit issu des ruches d'abeilles d'espèce *Apis mellifera* L (figure 5). Les abeilles utilisent les propriétés mécaniques de la propolis pour défendre la ruche contre les envahisseurs et pour réduire le flux d'air dans la ruche afin de retenir la chaleur (Messaoudi et al., 2019). La propolis contient principalement la cire d'abeille et une résine obtenue de diverses sources végétales avec ajout de cire et d'enzymes salivaires favorisant l'hydroxylation des composés phénoliques, améliorant ainsi leurs activités pharmacologiques. Couleur, odeur et texture varient selon les types de propolis et les sources végétales (Santos et al., 2019).

A des températures élevées, la propolis est douce, souple et très collante ; cependant, lorsqu'elle est refroidie, et en particulier lorsqu'elle est congelée ou presque au point de congélation, elle devient dure et cassante (Sforcin et al., 2016).



**Figure 5 :** La propolis brute provenant de la montagne Algérienne (Ferhoum., 2010)

### I-2- Histoire de la propolis

La propolis est un remède naturel qui est utilisé depuis les temps anciens. En effet, les Egyptiens connaissent très bien les propriétés anti-putréfiantes de la propolis et l'utilisaient pour embaumer les cadavres. Les propriétés médicinales de la propolis étaient reconnues par les médecins grecs puisqu'Aristote la signale comme un remède aux infections de la peau, plaies et suppuration dans son « histoires des animaux ». Les Romains l'ont donné à tous les soldats pour soigner leurs blessures pendant les différentes invasions. Les anciens textes grecs rapportent que les médecins l'utilisaient pour la fabrication de baumes (Boisard et al., 2014).

Les médecins arabes l'utilisaient comme antiseptique et cicatrisant dans le traitement des plaies, et par les Incas qui l'employaient en tant qu'agent antipyrétique. Parmi les usages non médicaux, nous citons son emploi comme vernis pour le traitement des violons, ce qui leur donne un meilleur son et les protéger contre le ver de bois (Carvalho et al., 2015).

### **I-3- Récolte de la propolis**

La production de la propolis varie d'une race à l'autre et d'une colonie à l'autre. La saison, la région géographique, et le climat sont également des facteurs qui régissent la récolte et la production de la propolis. En moyenne une colonie peut produire de 50 à 300 g de propolis par an. Car ces activités biologiques de la propolis récoltée à différents moments et dans différentes zones phytogéographiques varient considérablement (Anjum et al., 2019).

#### **I-3-1- Récolte de la propolis par les abeilles**

Le nombre de butineuses, spécialisées dans la récolte des résines et la fabrication de la propolis est relativement restreint au sein d'une colonie d'abeilles. Les ouvrières butineuses localisent la source de résines et triturent celle-ci avec leurs mandibules, les mélangent avec d'autres substances de leurs propres sécrétions afin de fabriquer de la propolis. Une fois fabriquée, la propolis est transportée à la ruche dans les corbicules (ou corbeilles) situés dans les pattes postérieures de l'abeille (El Housseini et al., 2013).



**Figure 6 :** Collecte et fabrication de la propolis par les ouvrières butineuses (Eroğlu et al., 2020).

### I-3-2. La récolte par l'apiculteur

Plusieurs techniques de récolte existent. On peut différencier la qualité de la propolis en fonction de la technique utilisée :

- Par raclage et grattage des cadres ou des parois de la ruche (Ferhoum., 2010).
- Sur des grilles de plastique alimentaires à propolis, constituées de nombreux interstices placées sur le dessus de la ruche. Les abeilles comblent les trous de la grille avec la propolis qui est ensuite récoltée par l'apiculteur. Pour avoir une propolis de meilleure qualité on privilégiera davantage de seconde méthode.
- La baisse de température permet de durcir la propolis qui devient cassante et plus facile à détacher des grilles (par simple torsion des grilles (Cuvillier., 2015).
- On élimine les déchets les plus grossiers et elle est ensuite dissoute à froid dans l'alcool éthylique 70% ce qui permet l'élimination de la cire (Ferhoum., 2010).



**Figure 7 :** La récolte de la propolis avec un filet en plastique placé sur le dessus de la ruche (Falcao., 2013).

### **I-4-Origine de la propolis**

La propolis est un sujet de recherche populaire dans le monde entier en raison de son potentiel thérapeutique. Différents travaux ont montré les variations de la composition chimique, et par voie de conséquence, l'activité biologique de la propolis associée à son type et à son origine géographique (Carvalho et al., 2015).

Des études scientifiques démontrent que les composants de la propolis provenaient de trois sources distinctes (AlMsrgħitaş et al., 2013).

- *Végétale :*

Des exsudats de plantes recueillis par les abeilles, les résines sécrétées par les bourgeons de peupliers, pin, bouleau, châtaigne, érable, et lipophile, et les substances sécrétées par les plaies, des résines ou des gommages végétales.

- *Animale :*

Substances sécrétées par les abeilles (la cire, la salive). Matières accessoires introduites lors de la production de la propolis (pollen, nectar ou le miel).

Selon la flore Algérienne, Debab et al (2017), déduisent que la propolis est à l'origine du pin (*Pinus* sp) qui occupe les régions semi arides : chêne (*Quercus suber* et *Quercus canariensis*), châtaignier, cyprès, peuplier, et casuarina se trouve dans le nord- est du pays (Debab et al., 2017).

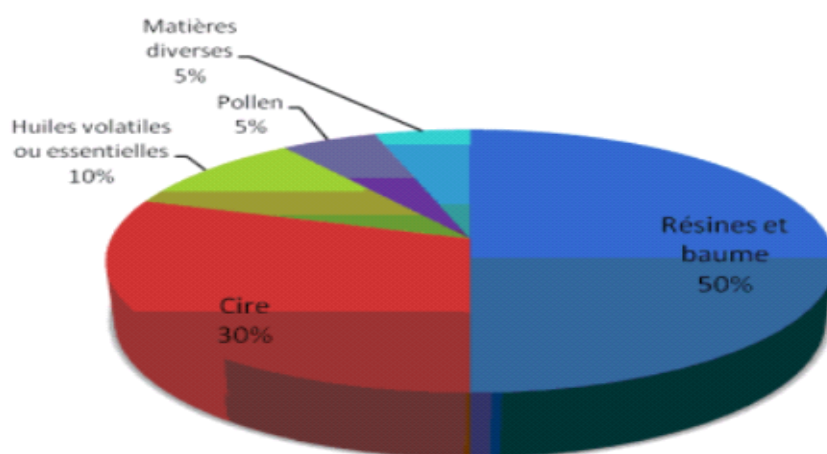
## **II- Les constituants de la propolis**

La propolis est une substance gommeuse et résineuse naturelle avec une composition complexe et diversifiée comprenant principalement cire d'abeille et métabolites secondaires des plantes (Bankova et al., 2018). Les abeilles en colmatent les trous et fissures des parois de ruche et en enduisant finement les cellules à fin de protéger le couvain à naître. Les abeilles se servent par ailleurs de la propolis pour modifier l'ouverture de la planche de vol, qu'elles rétrécissent en prévision d'un hiver rigoureux. Elles enduisent également les parois intérieur de leur habitat et collent les parties détachées de la ruche avec de la propolis (Mutsaers et al., 2005). La propolis ou la colle d'abeille est produite par les abeilles à partir de matériaux d'origine végétale pendant le processus de stérilisation de l'environnement de la ruche (Bankova et al., 2018).



Les constituants de la propolis est complexe et varie en fonction des conditions phytogéographiques, des caractéristiques climatiques, de la saison de collection et des espèces d'abeilles (Anjum et al., 2019). A notre connaissance et de nos jours nous trouvons jusqu'à 270 molécules différentes dans la propolis. Mais de manière générale :

- Résines et baumes 50% ;
- Huiles essentiels 10% ;
- Cire 30% ;
- Pollen 5% ;
- Divers 5% de matière organique (Acides organiques : benzoïque et gallique ; Aldéhydes aromatiques : vanilline, isovanilline) et minérale. (Przybyłek et al., 2019).



**Figure 8:** Les constituants généraux moyens de la propolis (Przybyłek et al., 2019)

De nombreuses études ont démontré que la propolis était une source importante de polyphénols, et notamment de flavonoïdes.

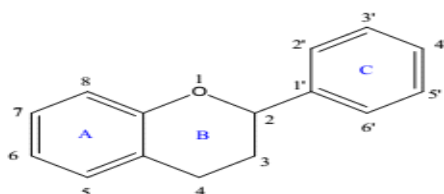
### II-1. Propolis à base des polyphénols

Les polyphénols constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal. On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Les polyphénols sont des métabolites secondaires, ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la production.

L'expression de « composés phénoliques » est utilisée pour toutes substances chimiques possédant dans sa structure un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements hydroxyles. Ils constituent le groupe le plus important et le plus étudié de métabolites spécialisés dans les plantes, qui comprennent plus de 8 000 molécules (González-Sarrías et al., 2020).

Les polyphénols prennent une importance croissante, notamment à cause de leurs effets bénéfiques sur la santé. En effet, leur rôle d'antioxydants naturels suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer que nous allons le toucher dans le chapitre III, des maladies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives. Ils sont également utilisés comme additifs pour l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique et cosmétique ... (Gao et al., 2018).

Les flavonoïdes, constituent le groupe de polyphénols le plus couramment étudié, ont plus de 6000 structures différentes en fonction de leur structure, ils peuvent être divisés en six groupes: flavones, flavonols, flavan-3-ols, flavanonols, flavanones, isoflavones et anthocyanes (Panche et al., 2016).



**Figure 9 :** Structure de base des flavonoïdes (Muanda., 2014).

Les flavonoïdes sont presque toujours hydrosolubles, ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits, et parfois des feuilles.

Les éléments actifs de la propolis sont les flavonoïdes, les acides ferriques, les huiles essentielles et les caroténoïdes. Les autres matières qui la composent sont les cires botaniques et les cires d'abeilles (environ de 30%) ainsi que des matériaux bruts.

Les résines, gommés et les cires botaniques récoltées par les abeilles proviennent toujours de sorte d'arbres différents ayant chacune son propre type de résine. La propolis varie donc énormément de son origine végétale et géographique. Les flavonoïdes ont tous la même formule chimique mais diffèrent néanmoins les uns des autres. On dénombre dans la propolis pas moins de 60 flavonoïdes, comme le galangine, le kaempférol, la quercétine, myricétine, rutine, naringénine, hespéritine, formononétine, propolisins,... (Anjum et al., 2019). Ce nombre important de polyphénols constitue une grande partie de la fraction résineuse de la propolis fait de cette dernière une substance responsable aux multiples propriétés biologiques (antioxydant, anti-inflammatoire, antibactériennes, antivirales, antifongiques et antitumorales) (Abbasi et al., 2018).

La propolis contient des métabolites végétaux secondaires, mais ils ne sont pas les mêmes partout dans le monde (Cardinault., 2012). La composition chimique de la propolis dépend fortement de la situation géographique. Les origines botaniques et la composition chimique de la propolis ont une relation étroite conduisant à une grande variation des constituants de la propolis (Sun et al., 2019). Des recherches approfondies ont été menées au fil des ans sur différentes molécules identifiées dans la composition de la propolis et jusqu'en 2018 plus de 850 composés ont été signalés, dont 305 isolés pour la première fois entre 2013 et 2018. Comme échantillons de propolis provenant de zones inexplorées (principalement en Afrique ou Asie) sont en cours d'analyse, le nombre de constituants est en constante augmentation, de nouveaux composés sont rapportés dans des études publiées entre 2018 et 2021, tels que de nouvelles flavanones et dérivés de phénantrendiol dans des échantillons africains, et de nouveaux prénylflavonoïdes dans des échantillons asiatiques (Alenezi et al., 2020, Mukaide et al., 2021).

**Tableau 3:** Composition chimique de la propolis brute (Mecellem., 2017)

Composition en ordre	Composition par groupes	Quantité
Résines et baumes	Flavonoïdes, acides phénoliques+ esters	45—55%
Cire et acides gras	La cire d'abeille et des plantes	25-35%
Huiles essentielles	Anéthol et eugénol +++	10%
Pollen	Protéines (6acides aminées libres>1%) Arginine et proline jusqu'à 45%du total	5%
Autre composés organique et substances minérales diverses	Cétones, lactones, quinones, stéroïdes, acide benzoïque, vitamines/Sucres : 14 traces de minéraux, silice et zinc sont les plus connus	5%

La propolis contient également des enzymes telles que la déshydrogénase succinique, la glucose-6-phosphatase, l'adénosine triphosphate, la  $\beta$ -glycosidase et la phosphatase acide .En outre il contient des minéraux tels que Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn et Fe, ainsi que des vitamines telles que B1, B2, B6, C et E, ainsi qu'un certain nombre d'acides gras (Soltani et al., 2020).

## II. 2. Propriétés physico-chimiques

La propolis est une substance naturelle de consistance varie en fonction de la température, elle est dure est friable à 15° C molle est malléable à 30°C, collante ou gluante entre 30 et 60°C, jusqu'à fondre en moyenne vers 60-70°C ou plus. Sa couleur varie selon sa provenance, la zone et la source végétale (Ahmed et al., 2017). Elle peut être jaune clair au brune très foncé presque noire en passant par toute la gamme de bruns, marron, rouge, de saveur âcre et parfois amère, d'odeur agréable et douceâtre mélangé à celui du miel, de la cire et d'autres produit. Lorsqu'on la brule, elle dégage une odeur très délicate et très recherchée du fait des résines aromatiques qu'elle contient (Papachristoforou et al., 2019). Son point de fusion se situe autour de 70°C et sa densité est de 1,2 (soit supérieur à celle de l'eau). La propolis est insoluble dans l'eau à froid, elle est en revanche, partiellement soluble dans l'acétone, l'alcool, l'ammoniaque, le benzène et le chloroforme (Wang et al., 2016).

### II-3. Les différents types de la propolis Algérienne

Différents types de propolis ont été mis en évidence et ceci en fonction de divers facteurs telsque l'origine géographique, les sources végétales et le moment de la récolte (Machado et al., 2016).

Sur la base de la source végétale et de la zone de collecte, la propolis a été classée en sept types: peuplier, bouleau, vert brésilien, rouge brésilien, Clusia, Pacifique et Méditerranée (Shahinozzaman et al., 2021).

Les propolis les plus fréquemment étudiées en nord Algérie sont de deux types :

- une série de composés polyphénoliques typiques de la propolis produite à partir de résines de Peuplier.
- une série de composés diterpèneslabdane et clerodane, ces derniers sont caractéristique des sécrétions de feuilles de *Cistus*spp. (Piccinelli et al.,2013).

**Tableau 4:** Les types de propolis les plus répandus (Sforcin et al., 2011, Segueni et al., 2016)

Type de propolis	Origine géographique	Origine botanique
Peuplier	Europe, Amérique du Nord, régions non tropicales de l'Asie, Nouvelle- Zélande, Algérie.	Populus spp. le plus souvent <i>P. nigra</i> L
Bouleau	Russie	<i>Betulaverrucosa</i>
Verte du Brésil	Brésil	<i>Baccharis</i> spp. le plus souvent <i>B. dracunculifolia</i> DC
Propolis rouge	Cuba, Brésil, Mexique	<i>Dalbergias</i> spp.
Méditerranéenne	Sicile, Grèce, Malte, Crête, Turquie	Famille : <i>Cupressacea</i>
Pacifique	Zone pacifique (Taiwan, Okinawa, Indonésie)	<i>Macaranga tanarius</i>
“Clusia”	Cuba, Venezuela	<i>Clusiarosea</i>

#### **II-4. Propriétés pharmacologiques**

Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a rapporté et confirmé un bon nombre d'activités thérapeutiques de la propolis qui sont en rapport avec la composition chimique (Cardinault et al., 2012). Il a été démontré que malgré l'existence de différents types de propolis dans le monde entier, elles ont des caractéristiques communes qui déterminent leurs effets thérapeutiques. En raison de ses propriétés médicinales potentielles, la propolis a été utilisée à des nombreux propriétés différentes tels que le renforcement immunitaire les effets antibactériens, antiviral, anti-inflammatoires, antioxydantes, et antifongiques ... (Pahlavani et al., 2019).

##### **II-4.1. Activité antibactérienne**

L'activité antimicrobienne de la propolis est la propriété biologique la plus étudiée.

La plupart des études ont montré que la propolis est active contre la majorité des bactéries gram-positives. Le degré d'activité dépend du type de propolis et donc de sa composition chimique (Bogdanov., 2012).

Comme tous les autres types de la propolis, la propolis Algérienne possède une bonne activité antimicrobienne surtout contre les bactéries gram-positifs et à moindre degré contre les grams négatif et cette activité est due principalement aux composés terpéniques. La propolis agit sur les bactéries par différents mécanismes. Elle peut inhiber la croissance bactérienne par blocage de la division cellulaire, désorganisation du cytoplasme, inhibition de la synthèse protéique ou par inhibition du processus d'adhésion. Certaines études ont montré que la propolis, lorsqu'elle est prise en association avec certains antibiotiques, augmente leur efficacité (streptomycine, ampicilline, gentamycine, cloxacilline etc...) (Cardinault et al., 2012). Une étude montre que l'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est la cause majeure d'ulcère gastro-duodéal et de cancer gastrique, qui peut affecter gravement la morbidité et la mortalité. L'inquiétude suscitée par l'émergence d'une résistance aux antibiotiques à *H. pylori* incite les chercheurs à explorer la propolis en tant qu'agent pour accélérer la cicatrisation des ulcères, prévenir les récives et éradiquer l'infection (Baltas et al., 2016). Il a également été démontré que les aliments contenant de la propolis ont un effet positif sur la fonction de la barrière intestinale par l'activation de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) et les voies de signalisation de la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) (Wang et al., 2016).

#### **II-4.2. Activité anti inflammatoire**

Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés pour expliquer l'effet anti-inflammatoire de la propolis qui est l'un des importants effets médicaux de cette dernière: l'inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire, inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation.

Dans certains pays, la propolis est utilisée pour le traitement de différentes maladies, telles que odontologique, dermatologiques et troubles gynécologiques, dans laquelle l'inflammation et la douleur sont des éléments importants. Piégeur de radicaux libres générés par les neutrophiles dans les processus inflammatoires, est le principal mécanisme de médicaments anti-inflammatoires classiques, et est également une propriété connue de la propolis (Hemmati et al., 2013). L'effet anti-inflammatoire de la propolis est dose-dépendant. Son mécanisme est sensiblement proche de celui de l'aspirine.

les flavonoïdes et les acides phénolique de la propolis ont un pouvoir anti-inflammatoire très puissant (Mehaisen et al., 2017). Cet effet est dû à son action inhibitrice (principalement celle des flavonoïdes qu'elle contient) sur la prostaglandine synthétase, empêchant ainsi la synthèse des prostaglandines, composants responsables de la réaction inflammatoire. Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase). LePhenyl Ester Caffeic Acid(CAPE) est révélé être le plus puissant modulateur du métabolisme de l'acide arachidonique à la base de la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines pro-inflammatoires. La cire de la propolis provenant des résidus solides de la fabrication des teintures de la propolis, possède encore des constituants actifs. Son utilisation sous forme de cataplasme donne de très bons résultats (El Housseini., 2013).

### II-4.3. Activités antifongique et anti-virale

La propolis exerce une activité fongicide contre les germes appartenant au genre *Candida*, mais aussi contre les champignons de type *Aspergillus* et *Mirosporum* ainsi que, contre les levures. Le même résultat a été obtenu en utilisant la propolis avec d'autres antifongiques sur *Candida albicans* (Noushin et al., 2017). Une étude *in vitro* a montré un effet coopératif de la

propolis pour lutter contre une souche mycosique d'Amérique du Sud en stimulant l'activité fongicide des macrophages (Cardinault et al., 2012).

Des études ont montré que la propolis et/ou ses constituants étaient efficaces contre de nombreux virus : myxovirus, poliovirus, coronavirus, rotavirus, adénovirus et certains poxvirus (Schnitzler et al., 2010). Cette action présente bien évidemment une utilité thérapeutique, bien que son mode d'action soit encore très méconnu. Ainsi, la propolis et certains de ses constituants (apigénine, chrysin) possèdent un effet prophylactique contre le virus de la grippe, en atténuent les symptômes à travers une action antineuraminidase. La propolis de peupliers et l'un de ses principaux composés, l'ester phényléthylique d'acide caféique (CAPE), ont un potentiel anti-VIH (comme agent anti- intégrase du virus) et un effet additif avec l'Azidothymidine (AZT) (inhibiteur de la transcriptase inverse) (Gekker et al., 2005).

### II-4.4. Activité anti cancéreuse

La propolis et ses composants phénoliques exercent un effet anticancéreux et des propriétés chimio-préventives par plusieurs mécanismes d'action affectant les voies apoptotiques dans des cellules cancéreuses. L'extrait de la propolis et les polyphénols isolés à partir de propolis ont été capables de sensibiliser les cellules cancéreuses à l'apoptose induite par TRAIL (Szliszka et al., 2013). Plusieurs études ont pu montrer l'activité anti tumorale vis-à-vis de différentes lignées tumorales par exemple : le cancer de côlon et le cancer gastrique. Il a été démontré que l'extrait de la propolis agit sur la voie de signalisation en phospho-Kinase A (PAKI) dont dépendent plusieurs cancers. L'effet antiprolifératif peut résulter aussi de la restauration du signal apoptotique. Les différentes molécules de la propolis vont pouvoir agir à différents endroits pour induire l'apoptose (Cardinault et al., 2012), ce qui est démontré par l'arrêt du cycle cellulaire. L'induction de l'apoptose se fait par l'activation de nombreuses protéines comme Bax, P53, P21, P38, MAPK et la libération du cytochrome C ce qui conduit



à l'activation de la cascade des caspases (Sawicka et al., 2012). La propolis égyptienne a également démontré des effets anticancéreux (Salem et al., 2020).

Une autre étude a étudié l'activité antitumorale *in vitro* de la propolis portugaise sur la lignée cellulaire de carcinome du côlon humain HCT-15. La propolis a montré un effet antitumoral contre les cellules HCT-15 (5–50 µg / mL), à la fois en termes d'inhibition de la viabilité et de mort cellulaire, de manière dose-dépendante du temps. Il a été constaté que l'effet antitumoral implique une perturbation du métabolisme glycolytique des cellules tumorales, mises en évidence par une diminution de la consommation de glucose et de la production de lactate. Les résultats de l'étude suggèrent que la propolis peut être un agent thérapeutique potentiel contre le cancer colorectal humain (Valença et al., 2013).

### III-1. Introduction

Le terme de la « chimioprévention du cancer » qui a été introduit pour la première fois par le Dr Michael Sporn, diffère du traitement du cancer en ce qui concerne l'objectif de cette approche qui est de diminuer le taux d'incidence et du décès par cancer à travers des interventions nutritionnelle ou pharmacologiques fondées sur la prévention plutôt que sur la guérison (Szliszka et al., 2009). La propolis est riche en molécules bioactives, responsables de ses propriétés biologiques (Vit et al., 2015). Les polyphénols (tels que les flavonoïdes, les lignanes, les acides phénoliques) et quelques terpènes constituent les principales molécules bioactives de la propolis des climats tempérés, alors que pour les régions tropicales et aussi les régions méditerranéennes, les constituants actifs prédominants de la propolis sont les polyphénols (Graikou et al., 2016). Cependant, En raison de leur abondance et de leur activité, les polyphénols sont considérés comme les constituants les plus importants de la propolis (Šturm et al., 2019). Parmi lesquels figurent la galangine, la chrysin, le CAPE (*Phenyl Ester Caffeic Acid*), la propoline G, l'artepiline C, la pinocembrine, la pinobanksine, l'acide chicorique, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide cinnamique, l'acide coumarique ainsi que la lutéoline, l'apigénine, la myricétine, la naringénine, le kaempférol, la quercétine (Chiu et al., 2017; Anjum et al., 2019), la naringine et l'acacétine (Rivera-Yañez et al., 2018). Ces composés ciblent diverses voies génétiques et biochimiques de progression du cancer comme l'inhibition de la prolifération cellulaire ou l'activation de l'apoptose (Anjum et al., 2019).

Les études épidémiologiques et précliniques suggèrent que les polyphénols et les flavonoïdes trouvés dans la propolis possèdent des propriétés chimiopréventives. Ceci a accentué les stratégies de prévention du cancer dans lequel la propolis est utilisée comme supplément diététique grâce à leur richesse en polyphénols végétaux (Seydi et al., 2016).

L'effet protecteur de la propolis contre plusieurs types de cancer, y compris les cancers digestifs, peut être direct ou indirecte. L'effet direct est basé sur l'empêchement de l'activation métabolique des carcinogènes, l'inhibition de la prolifération et de la croissance des cellules tumorales par inactivation ou diminution de la régulation des enzymes prooxydantes ou des enzymes de transduction du signal et enfin par l'induction de l'apoptose (Valente et al., 2011), alors que l'effet indirect est basé sur les propriétés de la propolis par piégeage des radicaux libres, l'augmentation des activités des enzymes antioxydants et par les propriétés immunomodulatrices via l'activation des macrophages (Oršolić et al., 2013).

En plus de ces activités, la propolis possède également des activités anti-inflammatoire hépatoprotectrices, cardioprotectrices, antihypertensives, antiulcéreuses, hypoglycémiques et hypolipidémiques (Touzani et al., 2019). Néanmoins, la propolis n'est toujours pas considérée comme un médicament conventionnel officiel en raison d'un manque de standardisation de sa composition à cause de la variabilité de ses composants chimiques et par conséquent, de son activité biologique (Silva-Carvalho et al., 2015).

### **III-2. Propriétés antioxydantes et cytoprotectrices**

La capacité antioxydante est l'une des propriétés les plus importantes de la propolis qui est une substance constituée de nombreux composés antioxydants.

Gregoris et ses collaborateurs (Gregoris et al., 2010) ont montré que l'activité antioxydante de la propolis était positivement corrélée avec son contenu en polyphénols. De ce fait, la propolis de peupliers plus riche en polyphénols possède un potentiel antioxydant supérieur à celui de la propolis verte du Brésil par exemple (Cardinault et al., 2012).

En effet, un certain nombre de recherches menées *in vitro* et *in vivo* ont montré que les polyphénols pourraient être utilisés comme des agents de prévention des différents types des cancers telle que les cancers digestifs (Stagos et al., 2012).

Des recherches ont montré qu'une concentration élevée en polyphénols dans le tractus gastro-intestinal peuvent exercer un effet protecteur contre le cancer gastrique et colorectal (Bhattacharyya et al., 2014).

De plus, le tractus gastro-intestinal est particulièrement exposé au stress oxydatif dû aux espèces réactives à l'oxygène (ROS) et espèces réactives à l'azote (RNS) de l'alimentation et de l'activation des cellules inflammatoires intestinales (Bhattacharyya et al., 2014). En particulier, les RNS jouent un rôle important dans l'apparition du cancer de l'estomac, car en présence d'un pH acide, ils sont capables de former des espèces nitrantes/nitrosantes qui favorisent la formation de nitrosamines cancérigènes (Cui et al., 2016). Les polyphénols ont un effet protecteur direct sur le tractus gastro-intestinal, détoxifiant les ROS et RNS, préservant les protéines antioxydantes et complexant les métaux (Dryden et al., 2006). Dans l'estomac, l'acide amplifie les réactions de peroxydation catalysées par les composés de pro-oxydation présents dans les aliments. Ces réactions sont inhibées par la catéchine et les polyphénols, qui dans le modèle gastrique ont pu déplacer les réactions des pro-oxydants aux antioxydants (Gorelik et al., 2008). Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres études dans des

conditions plus proches des conditions physiologiques, où les concentrations de polyphénols étaient comparables à celles trouvées dans l'estomac après un repas. Tous ces résultats montrent que les polyphénols ont empêché la formation de nitrosamines impliquées dans la pathogenèse du cancer gastrique (Zulueta et al.,2015).

La propriété antioxydante des flavonoïdes est due à leur composition chimique, ces composés ont la propriété de piéger les radicaux libres responsable de la détérioration des lipides membranaires. Cette activité radicalaire est mise en évidence vis-à-vis du radical DPPH(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). C'est la fraction la plus concentrées des flavonoïdes qui réduit le mieux les radicaux libres en protégeant les lipides et autre substances comme la vitamine C (Buratti et al.,2007).

Les flavonoïdes dans cette antioxydante puissante peuvent agir contre l'oxydation selon deux mécanismes : soit en empêchent la formation ou piègent les ROS responsables de l'initiation de l'oxydation et dans ce cas-là les flavonoïdes sont dits préventifs (ou retardateurs), soit par l'interromptions de la phase de propagation de l'oxydation des radicaux, les flavonoïdes sont dits briseurs de chaîne (Brihoum et al., 2018).

Une étude montre que la propolis turque inhibe les dommages induits par le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dans l'ADN de fibroblastes en culture, ce qui être lié à son activité chimio- préventive (Aliyazicioglu et al., 2011) .

L'étude de l'activité antioxydante des extraits éthanoliques de la propolis de différentes localités de l'Ouest algérien ont montré que la quantité des composés phénoliques, et par conséquent, l'activité anti-radicalaire évaluée par le test de DPPH dépendent de la situation géographique et la flore locale de chaque région d'étude (Debab et al., 2017).

Da Silveira et ses collaborateurs (da Silveira et al., 2016) ont confirmé que l'effet antioxydant de l'extrait éthanolique de la propolis jaune (EEYP) est assuré par une diminution de la production d'oxyde nitrique (NO) et de malondialdéhyde (MDA) chez des rats *Wistar* mâles et une amélioration des niveaux d'enzymes antioxydantes telles que la superoxydedismutase (SOD) et catalase (CAT) .

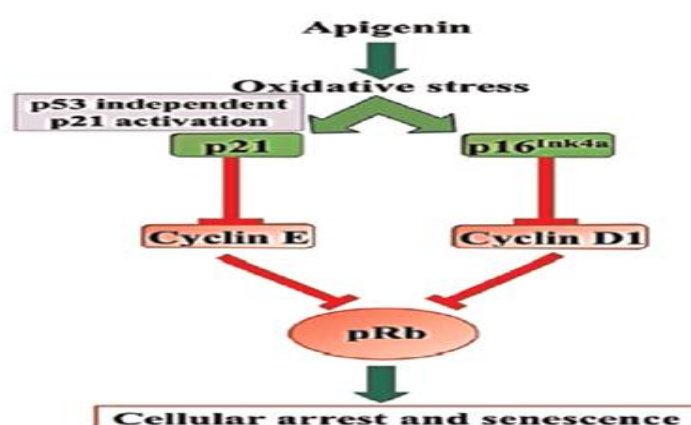
L'extrait méthanolique de la propolis rouge du nord-est du Brésil montre également une activité antioxydante très élevée, évaluée par le test de DPPH (Righi et al., 2011).

Le CAPE, le kaempférol, les acides cinnamiques : caféique, *p*coumarique et férulique sont parmi les composés phénoliques responsables de cette activité antioxydante (Kurek-Górecka et al., 2014).

Le CAPE (2-phényléthyl (2E) -3-(3,4-dihydroxyphényl) acrylate) (Figure 15) est également appelé cafféate de phényléthyle ou cafféate de phénéthyle (Kumazawa et al., 2010) est un composé phénolique de la propolis connu pour ses effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux montrés sur différentes lignées cellulaires cancéreuses (Rzepecka-Stojko et al., 2015). il est également capable de piéger les radicaux libres par inhibition de la 5-lipoxygénase (5-LO) et de supprimer la peroxydation lipidique. L'inhibition de NFκB supprime le niveau d'oxyde nitrique synthétisé inductible et réduit son activité catalytique (Touaibia et al.,2011).

L'apigénine (5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4H-1-benzopyran-4-one) a un effet optimal dans la prévention des cancers et dans la réduction des métastases cancéreuses (Shih et al., 2017).

Banerjee et al (Banerjee et al.,2015) ont évalué l'activité pro-oxydante de l'apigénine, contre les lignées cellulaires du cancer colorectal HT-29 et HCT-15 in vitro. Les résultats obtenus après 24 et 48h de traitement des cellules par estimation qualitative et quantitative des marqueurs biochimiques du stress oxydatif ont indiqués que l'apigénine induit une production rapide d'espèces de radicaux libres et augmente le niveau de superoxyde mitochondrial. Le stress oxydatif induit par le traitement d'apigénine à des doses croissances sur une période prolongée a été observé pour induire la sénescence qui est un mécanisme cellulaire naturel pour atténuer la formation de tumeurs.



**Figure 10:** Résumé schématique de la voie de signalisation p16INK4a-Rb et p53-p21 et l'altérations des cellules colorectales survenant suite à un traitement à l'apigénine (Banerjee et al.,2015)

Le phénotype de sénescence induit par l'apigénine a été attribué à des changements dans les molécules clés impliquées dans les voies p16 et p21 de signalisation indépendantes de Rb et p53. La phosphorylation du rétinoblastome a été inhibée et une augmentation significative de la régulation de la p21 a conduit à la suppression simultanée des cyclines D1 et E, ce qui a indiqué le début de la sénescence. La sénescence prématurée induite par le stress pro-oxydant médiée par l'apigénine rend ce schéma thérapeutique comme une stratégie potentielle de chimioprévention et un modèle *in vitro* pour la recherche sur le vieillissement.

### **III-3. Propriétés anti-inflammatoire**

Habituellement, le processus d'inflammation est bénéfique. Il a en effet pour but d'éliminer l'agent pathogène et de permettre la réparation des tissus. Mais il arrive que ce processus devienne néfaste pour différentes raisons : l'agressivité de l'agent pathogène, sa persistance, le siège de l'inflammation, d'éventuelles anomalies de régulation de l'inflammation, ou encore une anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans le processus inflammatoire. Il a été prouvé que la propolis possède une activité anti-inflammatoire. (Naik et al., 2013).

L'effet anti-inflammatoire de la propolis a été attribué à des mécanismes variés, telle que la régulation négative du récepteur Toll-like 4 (TLR-4) et la signalisation NF- $\kappa$ B dans le modèle du cancer gastrique (Chui et al., 2020).

Les polyphénols ont un effet anti-inflammatoire et leurs propriétés antioxydantes sont principalement médiées par leur capacité à réguler à la baisse le facteur nucléaire NF- $\kappa$ B, modulant les voies de signalisation cellulaires cruciales impliquées dans l'inflammation et le cancer (Sahu et al., 2016).

Des études menées par Gosslau et al. (2011) ont montré que les polyphénols présentent des effets anti-inflammatoires potentiels dans les modèles de CRC *in vitro* et *in vivo* et pourrait être un composé préventif diététique prometteur. Les résultats des expériences *in vitro* réalisées sur des cellules Caco-2 de cancer du côlon stimulées par le TNF- $\alpha$  ont montré que les polyphénols régulent négativement l'expression des marqueurs inflammatoires en supprimant la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B et la phosphorylation de la kinase N-terminale c-Jun (JNK) (Gosslau et al., 2011).

De plus, les polyphénols ont diminués le niveau nucléaire de NF- $\kappa$ B et l'expression des enzymes inflammatoires de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et de l'oxyde nitrique (NO) dans un modèle de rat cancérogène du côlon (Rodriguez-Ramiro et al., 2013, Rodriguez-Ramiro et al., 2011). De plus, des découvertes récentes ont démontré que les polyphénols supprimes le développement de la tumorigenèse associée à la colite en modulant le transducteur NF- $\kappa$ B/IL-6/Signal et induit également l'apoptose en activant la caspase-3 dans un modèle de souris (Saadatdoust et al., 2015).

Les résultats d'une étude récente mené par Bucio-Noble et ses collaborateurs ont confirmés que les polyphénols, fournissent une activité anti-inflammatoire en diminuant la phosphorylation de NF- $\kappa$ B et par la suite l'expression de la signalisation IL-8 dans les cellules cancéreuses du côlon SW480 stimulées par les lipopolysaccharides (Bucio-Noble et al., 2018).

Skiba et ses collaborateurs. (2011) ont conclu que le traitement par l'extrait éthanolique de propolis pourrait inhiber efficacement le cancer gastrique induit par *Helicobacter pylori* (H.pylori) en supprimant l'expression de IL-8 dans l'adénocarcinome gastrique des Lignées cellulaires AGS (Skiba et al., 2011) .

De plus, il a été observé que le CAPE exerce une action sur la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) qui sont des enzymes permettant la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, activant ainsi un phénomène inflammatoire (Surh et al., 2001).

#### **III-4. Propriétés immuno-modulatrices**

Nous l'avons vu dans la précédente partie, la propolis exerce un effet anti-inflammatoire par le biais de ses propriétés immunomodulatrices. Ces propriétés, justement, peuvent à leur tour être utilisées en tant que telles. Moduler le système immunitaire peut permettre de lutter plus efficacement contre certaines infections, à condition d'utiliser un extrait de propolis adapté à l'usage que l'on compte en faire. L'immunomodulation peut aussi être un mécanisme allant à l'encontre de la prolifération de tumeurs (Chan et al., 2013).

La propolis possède une action immunomodulatrice in vitro et in vivo sur l'ensemble des cellules immunitaires impliquées dans la réponse innée ou acquise (Orsatti et al., 2010). Elle stimule le pouvoir de présentation des macrophages, l'activité lytique des macrophages et des natural killer (NK) contre les cellules tumorales. Elle augmente la production de cytokines

pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8), renforce la coopération entre les lymphocytes CD4 et CD8 et stimule la production d'anticorps par les plasmocytes (Sforcin et al., 2007).

Fischer et al. (2007) ont montré que la propolis augmente la réponse immunitaire cellulaire par l'augmentation de l'expression de l'interferon- $\gamma$  et l'activation de la production de cytokines (Fischer et al., 2007).

Plusieurs études ont rapporté l'effet antitumoral des polyphénols via la modulation de la fonctionnalité des lymphocytes T pour reconnaître et lyser les cellules tumorales améliorant la réponse immunitaire et contrecarrant l'échappement immunitaire, une caractéristique de la progression du cancer (Onlenet et al., 2007).

Marquez et ses collègues (Marquez et al., 2004) ont montré que le CAPE est un puissant inhibiteur de la prolifération des cellules T médiée par les récepteurs des cellules T. Cette inhibition se fait via la suppression à la fois de la transcription du gène IL-2 et de la synthèse de l'IL-2 dans les cellules T stimulées. CAPE inhibe la liaison et l'activité transcriptionnelle de l'ADN de NF $\kappa$ B et NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) qui sont deux facteurs de transcription pour l'activation des cellules T.

Le resvératrol ou 5-[(E)-2-(4-hydroxyphényl)-éthényl] benzène-1,3-diol est un polyphénol de la classe des stilbènes a un effet optimal dans l'immunomodulation et la réduction des cellules cancéreuses.

Hong et al. (2017) ont montré que la trans-scirpusine A (TSA), une oligomère du resvératrol, a été rapportée pour inhiber la croissance des cellules Her2/CT26 du cancer colorectal in vivo chez la souris. Parmi les différents mécanismes impliqués dans son efficacité antitumorale, TSA surmonte le microenvironnement immunosuppresseur associé à la tumeur en réduisant le nombre de cellules T régulatrices CD25-FoxP3 et de cellules suppressives dérivées des myéloïdes (Hong et al., 2017).

Les polyphénols anti-inflammatoires, tels que l'acide chlorogénique et le resvératrol, ont supprimé de manière significative la sécrétion de plusieurs cytokines (interféron gamma IFN- $\gamma$ , facteur de nécrose tumorale alpha TNF- $\alpha$ ) et ont réduit l'infiltration colique des cellules CD3+T produisant ces cytokines et neutrophiles dans la colite associée au modèle expérimental du CCR (Zhang et al., 2017).

Il a été démontré que l'activité immunomodulatrice des flavonoïdes, affecte les réponses immunitaires intestinales chez les jeunes rats en augmentant le pourcentage de cellules T et



en diminuant l'effet des IgA (Ramiro-Puig et al., 2008). Il a été démontré un rôle important du récepteur de chimiokine 3 (CXCR3) et de ses ligands à la fois dans l'inflammation et le cancer colorectal (Ma et al., 2015).

### III-5. Effet antiprolifératif et cytotoxique sur les lignées cellulaires digestives

De nombreuses études *in vitro* ont montré l'effet antiprolifératif de la propolis vis-à-vis d'un très grand nombre de lignées cellulaires tumorales. Dans la grande majorité des cas cet effet résulte d'une induction de l'apoptose soit par la voie intrinsèque, via la libération du cytochrome C mitochondrial, soit par la voie extrinsèque, via l'induction de ligands TRAIL (Tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand), de protéines pro apoptotiques (Bax, Bak), des caspases, des protéines p21 et p53 et également par l'inhibition des protéines anti apoptotiques (Bcl-2, Bcl-x1). Cet effet antiprolifératif peut également, selon les souches cellulaires considérées, résulter d'un arrêt du cycle cellulaire par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux (Zabaiou et al., 2017).

La propolis contient également des composés bioactifs connus pour inhiber la prolifération cellulaire ou activer l'apoptose. Parmi eux, il y a l'acide caféique, le CAPE, l'artepilline C, la quercétine, le resvératrol, la galangine et la génistéine (Zhang et al., 2009). La génistéine, la quercétine, le kaempférol, la lutéoline, la chryisine et l'apigénine inhibent les cyclines, arrêtant ainsi le cycle cellulaire (Oršolić et al., 2007).

Les différentes molécules de la propolis telles que les huiles essentielles sont capables de supprimer les tumeurs humaines grâce à la réduction de la prolifération cellulaire. Les huiles essentielles extraites de la propolis du Xinjiang ont pu provoquer un arrêt du cycle cellulaire et une induction de l'apoptose chez HTC-116 (une lignée cellulaire de cancer colorectal humain) (Ghupur et al., 2011). L'effet antiprolifératif peut également résulter d'un arrêt du cycle cellulaire par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux (Zabaiou et al., 2017).

Plusieurs chercheurs ont étudié la propriété antitumorale de la propolis *in vivo* principalement sur les souris ou les rats (Sforcin et al., 2016). Son action cytotoxique *in vitro* a également été étudiée et ceci sur de nombreuses lignées cellulaires tumorales (Watanabe et al., 2011).

Plusieurs études *in vitro* ont démontré une action cytotoxique de la propolis sur diverses cellules tumorales. Ce produit naturel peut bloquer différentes voies de signalisation et par

conséquent, l'oncogenèse, ce qui entra une diminution de la prolifération et de la croissance cellulaire.

L'extrait éthanolique de propolis turque exerce un puissant effet cytotoxique contre cinq lignées cellulaires différentes, celles du carcinome hépatocellulaire HepG2, de l'adénocarcinome du côlon WiDr, du cancer du col de l'utérus HeLa, de l'adénocarcinome mammaire MCF-7 et de la prostate PC3 (Turan et al., 2015).

Dans les lignées de cancer colorectal, le resvératrol induit un blocage en phase S dans les SW480 (Joe et al., 2002), HCT-116 et Caco-2 (Wolter et al., 2001). En revanche, sur des Cellules HT29, également issues de cancer colorectal, le resvératrol peut induire un blocage du cycle non pas en phase S, mais en phase G2 (Liang et al., 2003). Ces effets sont dus à l'action du resvératrol sur les cyclines, les Cdks et les diverses molécules impliquées dans leurs régulations (Delmas et al., 2006). Le resvératrol est capable d'induire la mort cellulaire chez les cellules tumorales par différentes voies (Delmas et al., 2011) telle que la voie intrinsèque d'apoptose.

le CAPE avait une activité cytotoxique (Gajek et al., 2020) dirigée contre les cellules néoplasiques du tractus gastro-intestinal, mais pas au niveau des PBL, ce qui est d'une importance considérable concernant son utilisation dans la gestion.

Une étude menée par Jafari-Ghahfarokhi et ses collègues (2019) a indiqué que le traitement par CAPE pourrait efficacement réguler négativement l'expression de l'ARNm du gène PLD1 responsable de la production de phospholipase D dans la croissance cellulaire AGS. Sur la base de ces résultats, les auteurs recommandent que la propolis puisse être utilisée comme adjuvant chimio préventif pour le cancer gastrique (Jafari-Ghahfarokhi et al., 2019).

L'artépilline C (acide 3,5-diprényl-4-hydroxycinnamique) est un composé phénolique possède également des propriétés antitumorales potentielles et il exerce une telle action par différents mécanismes, notamment l'arrêt du cycle cellulaire.

Pour clarifier l'effet de l'artépilline C sur les cellules tumorales, des cellules WiDr du cancer du côlon humain ont été utilisées. Après le traitement des cellules aux différentes concentrations de l'artépilline C (0 à 100 mM) pendant 72h, les résultats du test MTT ont montré une suppression de la croissance cellulaire de manière dose dépendante. Ainsi il induit un arrêt de la phase G0/G1 et qui s'accompagne d'une diminution des cellules cancéreuses en phase S (Shimizu et al., 2005).

La chrysin (5,7 dihydroxyflavone) (Figure 14), est un composé de la propolis appartenant à la famille des flavones (Xu et al., 2017). Elle exerce une variété d'activités biochimiques et pharmacologiques (khoo et al., 2010). Elle peut induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses humaines (Tang et al., 2016).

Pour savoir le mécanisme cytotoxicité de la chrysin contre les cellules cancéreuses du côlon CT26 via la voie apoptotique intrinsèque, Bahadori et ses collègues (2016) ont traité ces cellules avec différentes concentrations de chrysin (10 à 200 g.mL<sup>-1</sup>) pendant 24 et 48 h. les résultats montrent que une inhibition de la prolifération des cellules CT26 de manière dose-dépendante, en parallèle une augmentation de l'activité caspase-3 et caspase-9 dans les cellules traitées avec 40, 80, 100 g.mL<sup>-1</sup> de chrysin de manière dose-dépendante par rapport aux cellules témoins (Bahadori et al., 2016).

D'autres chercheurs ont montré que la chrysin peut exercer au moins une partie de son effet anticancéreux en contrôlant l'expression de MMP-9 par l'inhibition de l'activité AP-1 via un blocage des voies de signalisation JNK 1/2 et ERK 1/2 dans les cellules AGS du cancer gastrique (Xia et al., 2015).

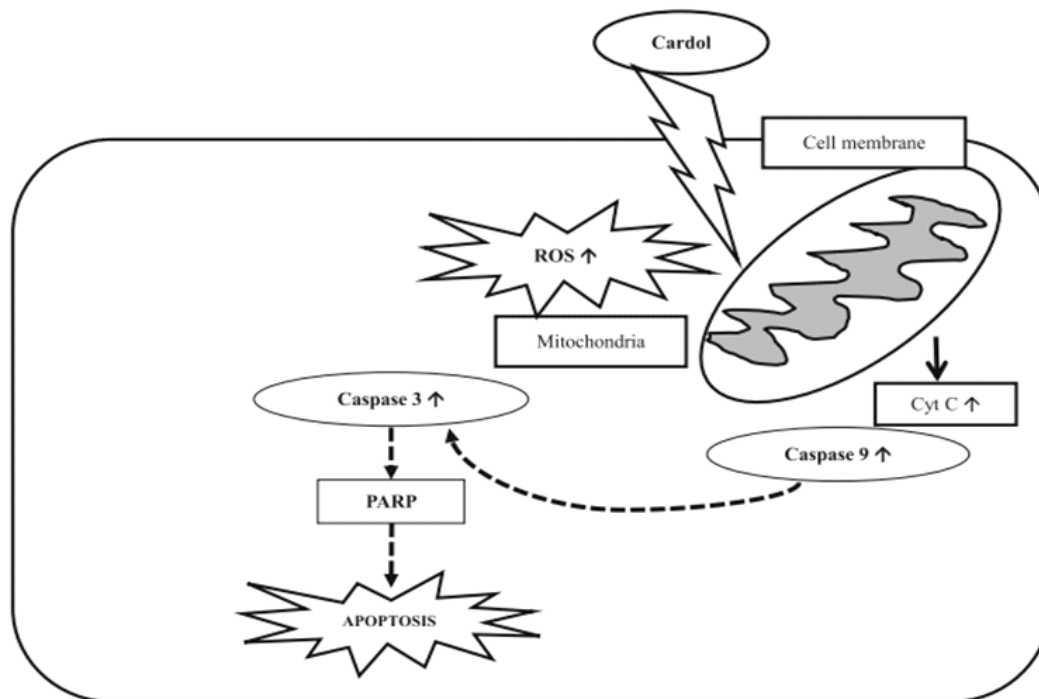
Zhong et al. (2020) ont étudié les effets anticancéreux de la chrysin contre les cellules cancéreuses gastriques à la fois in vitro et in vivo et les données ont montré que ce composé possède des capacités anti-tumorales significatives, notamment une apoptose cellulaire accrue, un arrêt du cycle cellulaire (Zhong et al., 2020).

Mohammadian et ses collaborateurs (2016) ont examiné l'effet cytotoxique de la chrysin sur la lignée cellulaire AGS par dosage MTT in vitro, Après 24 h du traitement avec différentes concentrations de chrysin jusqu'à 160 M. les résultats montrent une inhibition de la croissance des cellules AGS de manière dose-dépendante (Mohammadian et al., 2016).

Le Cardol ou 5-pentadecyl resorcinol (C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>) est un constituant bioactif majeur de la propolis d'Indonésie (Kustiawan et al., 2015), Il exerce une variété d'activités biochimiques et pharmacologiques. Il peut induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses humaine.

Kustiawan et ses collègues (2017) ont étudié les effets du cardol à des concentrations de 8µg/ml et 14µg/ml sur l'activité antiproliférative et l'activité apoptotique des cellules d'adénocarcinome colorectal SW620 in vitro. Après 24 et 72 h de traitement, les résultats du test MTT ont montré que le cardol est capable de réduire la viabilité et la prolifération des

cellules SW620 du cancer colorectal d'une manière dose et temps dépendante. Il induit également l'arrêt du cycle cellulaire au niveau de la phase G0 / G1 et induit la voie apoptotique mitochondriale étudiée par Western blot. L'apoptose induite par le cardol est en corrélation avec le clivage de caspase-9 et donc l'activation de caspase-3 et de la protéine PARP (Kustiawan et al., 2017). (figure12)



**Figure11 : Le mécanisme potentiel proposé de la voie apoptotique induite par le cardol dans les cellules SW620 (Kustiawan et al., 2017)**

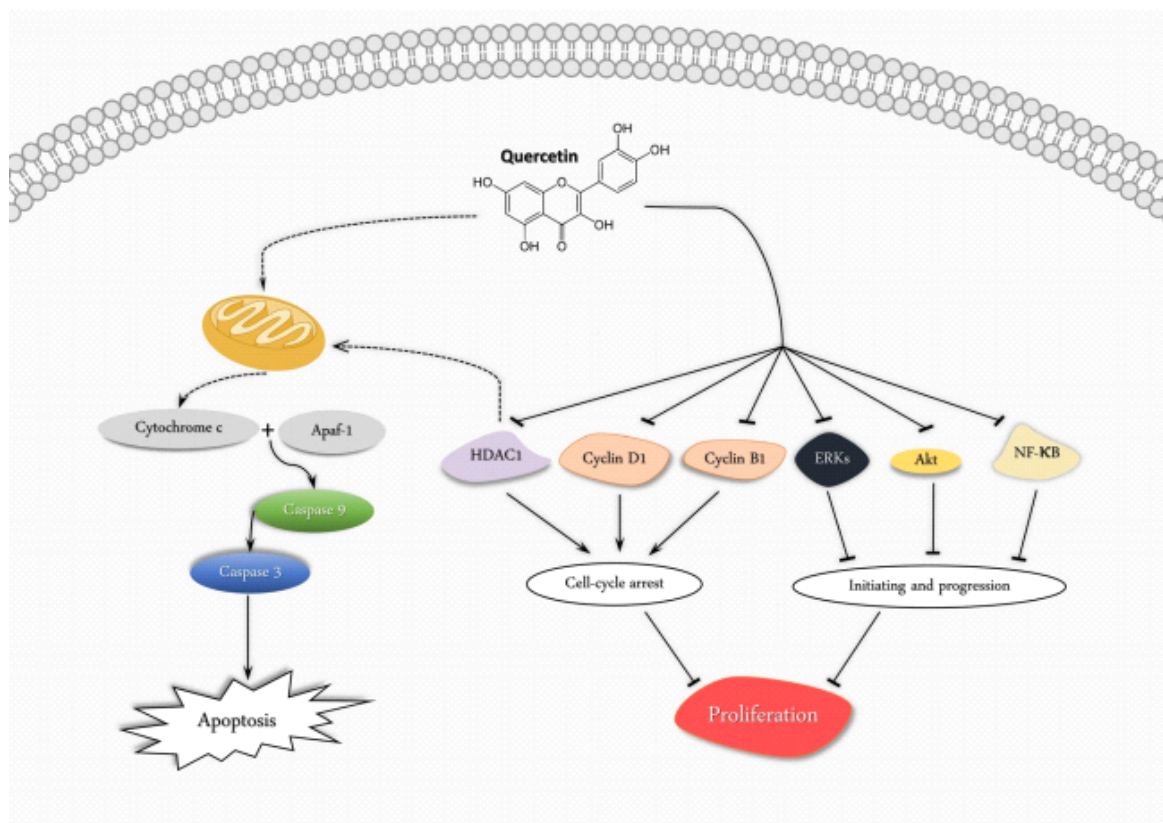
La quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone) est un composé appartenant à la famille des flavonoïdes (Vargas et al., 2010). Au cours des dernières années, de nombreuses recherches ont confirmé qu'une dose raisonnable de quercétine a une variété de fonctions biologiques, telles que des effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancéreux (Li et al., 2016).

La quercétine inhibe l'activité transcriptionnelle de la voie Wingless (Wnt) en diminuant la concentration nucléaire de "B-caténine dans les cellules de cancer du côlon SW480 et diminue l'expression de gènes cibles régulés par cette voie (Park et al., 2005). Elle agit également comme un inhibiteur des voies MAPK ERK et p38 qui contrôlent l'expression de molécules pro – inflammatoires et nécessaires à la formation de métastases (Cho et al., 2007, Ying et al., 2009). Elle inhibe la voie NF-KB en modulant l'expression des sous-unités p-50 et p-65, de IKK", phospho-IkB et de l'ubiquitine (VidyaPriyadarsini et al., 2010).

La quercétine a été utilisée en combinaison avec le 5 – fluorouracil (5 – FU) sur des cellules de cancer de l'œsophage. Cet effet combiné est expliqué selon Davoodvandiet et ses collègues (2020) par l'inhibition de l'expression de NF-KB provoquée par la quercétine. Elle agit comme activateur des voies ERK, JNK et Akt, qui sont impliquées dans l'expression de protéines jouant un rôle dans la mort cellulaire par apoptose via la voie intrinsèque après dépolérisation de la membrane mitochondriale, le relargage de cytochrome c au niveau du cytoplasme et donc l'activation de la caspase 9 et de la caspase 3 (Davoodvandiet al., 2020).

Ce flavonol est un agent anti – prolifératif qui diminue l'expression de facteurs de croissance et est capable d'induire un arrêt du cycle cellulaire à la transition G2/M notamment par une inhibition du niveau de cycline B1 et CDK1 dans les cellules de cancer de l'œsophage.

Bishayee et al. (2013) ont été validées ces observations par des Western-Blots, qui ont montré une augmentation des protéines pro – apoptotiques de la famille Bcl-2 (Bax, Bak et Bad), de Apaf-1, du cytochrome c cytosolique et une diminution des protéines anti – apoptotiques de la famille Bcl-2 (Bcl-2, Mcl-1) (Bishayee et al., 2013).



**Figure12: Différents mécanismes moléculaires des effets de la quercétine contre le cancer de l'œsophage (Davoodvandiet al., 2020)**

La naringénine (NAR) (5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one) est un flavonoïde possédant des activités antimutagènes et anticancérogènes (Liao et al., 2014). Récemment, il y a de plus en plus de preuves que la naringénine induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses humaines, alors qu'elle ne montre aucun effet toxique sur les cellules normales à une dose similaire (Wang et al., 2006). De plus, la naringénine supprime à la fois la prolifération et la motilité cellulaires en régulant les voies PI3K et MAPK (Bulzomi et al., 2012).

Song et ses collaborateurs (2015) ont étudié l'activité antiproliférative de la naringénine sur des cellules cancéreuses colorectales humaines, HCT116 et SW480 par le dosage MTT. Les résultats indiquent qu'une diminution significative de la prolifération des cellules HCT116 et SW480 a été observée en réponse au traitement à la naringénine (0 à 200  $\mu$ M) pendant 24 h (Song et al., 2015).

Une autre étude menée par les mêmes chercheurs a montré que ce composé régule négativement le niveau de cycline D1, les cellules HCT116 et SW480 ont été traitées avec 0, 50, 100 et 200 M de NAR pendant 24 h. Ils ont observé que NAR est diminué de manière dose-dépendante le niveau de cycline D1 dans les cellules HCT116 et SW480.

La pinocembrine (5,7-dihydroxyflavanone) est un flavonoïde présent dans la propolis, elle possède des propriétés pharmacologique pour le traitement de nombreux maladies telles que le cancer (Rasul et al., 2013).

Kumar et ses collègues (2007) ont trouvé que la pinocembrine induit l'apoptose dans les cellules cancéreuses de colon HCT 116. Les résultats d'une analyse par Western Blot ont révélé que le traitement avec 100 mM de la pinocembrine induit la translocation de Bax vers les mitochondries, la libération du cytochrome c et donc l'activation de caspase-9 et caspase-3 (Kumar et al., 2007).

La galangine (3,5,7-trihydroxyflavone) (figure 14), un membre de la classe des flavonols des flavonoïdes, est présente en concentration élevée dans la propolis (Gwak et al., 2011). Récemment, de nombreuses études ont suggéré que la galangine a des effets anticancéreux contre plusieurs cancers (Wen et al., 2012).

Pour avoir les effets de la galangine sur le cancer du côlon humain, Ha et coll (2013) ont étudié ces effets avec une concentration croissante (5 à 200  $\mu$ mol/L) sur les lignées cellulaires cancéreuses mâle HCT-15 et femelle HT-29. Après 24 de traitement, les résultats du test MTT ont montré que la galangine est capable de réduire la viabilité cellulaire des cellules HCT-15 et

HT-29 de manière dose-dépendante, Cela signifie que le traitement de la galangine induit la mort cellulaire dans ces cellules.

De plus, ils ont déterminé que la galangine induit la mort cellulaire apoptotique par l'activation de la cascade des caspases -3 et caspases-9 pour l'induction et le traitement de l'apoptose à l'aide d'une analyse par Western blot. Les résultats montrent que les formes pro-caspase de caspase-3 et caspase-9 ont été nettement diminuées dans les cellules HCT-15 et les cellules HT-29 par diverses concentrations (de 5 à 200  $\mu\text{mol/L}$ ) de traitement à la galangine (Tae et al., 2013).

Le kaempférol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) (Figure 14) est l'un des flavonoïdes aglycones les plus rencontrés sous forme de glycoside (Li et al., 2015). Il inhibe la prolifération de diverses cellules cancéreuses en déclenchant l'apoptose, l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2 / M (Imran et al., 2019).

Budisan et al. (2019) ont montré l'effet apoptotique de kaempférolin *in vitro* sur deux lignées cellulaires de cancer du côlon humain, RKO et HCT-116. Pour l'évaluation de l'apoptose, le marquage Hoechst a été utilisé pour le noyau, Tetramethylrhodamine Ethyl Ester (TMRE) et superposition de fluorochromes. La diminution de la fluorescence TMRE a été considérée comme un signe d'apoptose. Pour les deux lignées cellulaires, une diminution du nombre de noyaux marqués était évidente, en particulier pour le cas des cellules HCT-116 traitées au Kaempferol (Budisan et al., 2019).

De plus le kaempférol exerce un effet anti-prolifératif, induit l'arrêt du cycle cellulaire et favorise l'apoptose dans les lignées cellulaires de cancer gastrique humaines.

Song et al. (2015) ont évalué ces effets sur les lignées cancéreuses MKN28 et SGC7901. Ces cellules sont traitées par le kaempferol à diverses concentrations (25 à 200  $\mu\text{M}$ ). Les résultats obtenus par le test de viabilité cellulaire (CCK-8) ont montré que le kaempférol inhibe significativement la prolifération de toutes les lignées cellulaires GC au sein d'une période de 24 à 72 h et ces effets étaient plus apparents à une dose de 120  $\mu\text{M}$ . À l'aide d'une analyse par Western blot le kaempférol induit l'apoptose de Cellules SGC-7901 et MKN28, il diminue l'expression de Bcl-2 et augmente simultanément l'expression de Bax dans une manière dose-dépendante, en parallèle une diminution significative des pro-caspases 3 et 9 et de la protéine PARP (pro-PARP) et une augmentation de caspases 3 et 9 clivées et de la protéine PARP active a été observées. Ainsi le kaempférol entraîne une diminution marquée des niveaux des protéines de cycline B1, Cdk1 et Cdc25C de manière dose-dépendante. Ces données ont

révélé que l'effet du kaempférol sur les lignées cellulaires étudiées a été associée à l'induction d'un arrêt de cycle cellulaire dans la phase G2/M. le traitement au kaempférol a considérablement réduit les niveaux d'expression de COX-2, p-AKT et p-ERK, qui ont été impliqués dans la prolifération cellulaire et l'arrêt du cycle cellulaire. Ces résultats ont révélé que le kaempférol supprime la croissance des cellules tumorales via la voie PI3K/AKT ou ERK-MAPK (Song et al., 2015).

Jiayu et ses collaborateurs (2014) ont étudié la fonction apoptotique de l'apigénine sur les cellules cancéreuses gastriques et le mécanisme associé. Les lignées cellulaires du cancer gastrique HGC-27 et SGC-7901, et la lignée cellulaire épithéliale gastrique normale GES1 ont été traitées avec différentes concentrations d'apigénine (0, 1, 2.5, 5, 10, 20 µg/mL). La prolifération cellulaire était testée. Les changements morphologiques des cellules apoptotiques ont été observés après coloration Hoechst. Le taux d'apoptose des cellules cancéreuses gastriques ont été mesurées par cytométrie en flux. Les changements du cycle cellulaire ont été explorés. Les changements de potentiel membranaire mitochondriale ont été analysés après coloration JC-1. L'expression des protéines de la famille Bcl-2 et des caspases-3 avec le traitement à l'apigénine a été analysée par PCR en temps réel.

Après 24, 48 ou 72 h de traitement, les résultats montrent que la prolifération cellulaire de HGC-27 et SGC-7901 a été inhibée par l'apigénine de manière dose-temps dépendante. Les cellules de carcinome gastrique ont été traitées par l'apigénine n'avaient pas de cycle cellulaire évident d'arrêt, mais ont observés un taux d'apoptose plus élevé et des changements morphologiques typiques de noyau de la cellule. La coloration JC-1 a montré que l'apigénine pouvait réduire le potentiel membranaire mitochondrial des cellules de carcinome gastrique.

Les résultats de la PCR en temps réel ont montré que ce composé augmente le niveau d'expression de la caspase-3 et de Bax, et réduit l'expression de Bcl-2 de manière dose-dépendante chez ces cellules cancéreuses. Cependant, le GES1 n'était presque pas affecté par le traitement à l'apigénine (Chen et al., 2014).

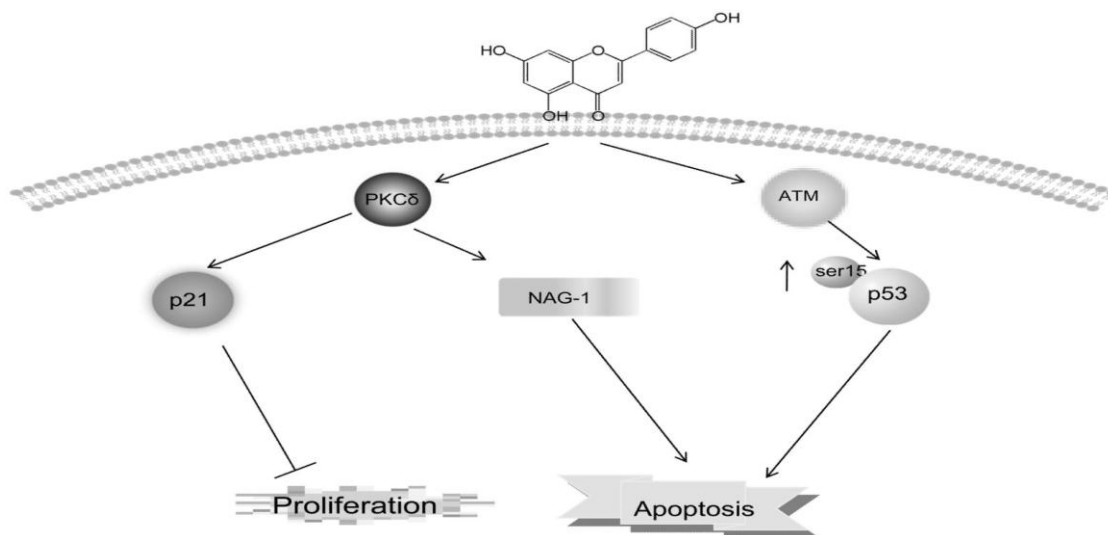
En outre, d'autres chercheurs ont trouvé que l'apigénine augmente l'arrêt de la croissance cellulaire ainsi que l'apoptose dans les cellules cancéreuses de colon HCT-116 via l'activation des voies de kinase, y compris ataxie téléangiectasie mutée (ATM) et PKCδ. Le traitement de ces cellules avec de l'apigénine à une concentration de 10 µM entraîné une réduction significative de la croissance cellulaire. L'analyse de l'apoptose utilisant l'annexine V a montré que le traitement de l'apigénine augmentait l'apoptose,



Pour étudier les effets de l'apigénine sur l'expression de protéines importantes sur le cycle cellulaire (cycline D1 et p21) et l'apoptose (NAG-1 et p53), les cellules HCT-116 ont été traitées avec l'apigénine à des doses et temps différents. Les résultats montrent une inhibition de cycle cellulaire au niveau des protéines p21 et les protéines pro-apoptotiques p53 et NAG-1 ont été induits en présence de 10 M d'apigénine de manière dose et temps-dépendant, cependant, l'expression de la cycline D1 n'a pas été altérée.

L'étude par RT-PCR est constatée qu'il n'y avait aucun changement dans l'expression des ARNm de p21 et p53 ; cependant, NAG-1 a été induit au niveau de la transcription en présence d'apigénine. Ces résultats indiquent que l'apigénine affecte l'expression de p53 et p21 au niveau traductionnel, alors que l'apigénine affecte l'expression de NAG-1 au niveau transcriptionnel.

A la base de ces résultats l'apigénine affecte la voie PKC $\delta$  pour augmenter les expressions p21 et NAG-1, suivi en induisant l'apoptose et en inhibant la prolifération cellulaire. Le p53 phosphorylée à Ser-15 (forme active) a été augmentée par l'apigénine via la voie ATM. Globalement, l'apigénine affecte l'expression de p21 et NAG-1 dans une voie indépendante de p53 (Zhong et al., 2011).



**Figure 13: Mécanisme par lequel l'apigénine induit l'apoptose et supprime la croissance cellulaire dans HCT-116cellules (Zhong et al., 2011)**

La myricétine (3, 5, 7, 3', 4', 5'-hexahydroxyflavone) est un flavonol naturel dont l'activité anticancéreuse a été démontrée (Zhou et al., 2019). La myricétine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses, induit l'arrêt de cycle cellulaire et favorise l'apoptose (Feng et al., 2015).

Les résultats du test CCK-8 ont montré que la myricétine est capable d'inhiber la viabilité et la prolifération des cellules HGC-27 et SGC7901 du cancer gastrique de manière dose-dépendante et temporelle. A l'aide d'une analyse par Western blot la myricétine bloque le cycle cellulaire dans la phase G2/M des cellules HGC-27 et SGC7901 en inhibant l'expression de cyclinB1, cyclinD1, CDK1 et CDC25C. Ainsi le myricétine diminue l'expression de Bcl-2 et de la pro-caspase-3 et augmente l'expression de Bax et caspase 3 active (Feng et al., 2015).

Acacétine (5,7-dihydroxy-4'-méthoxyflavone) est un bioflavonoïde perturbe un large éventail de processus au cours de la progression tumorale tels que la prolifération cellulaire et l'arrêt du cycle cellulaire.

Prasad et ses collègues (2019) ont évalué l'effet de ce composé sur les cellules cancéreuses du côlon SW480 et HCT-116. Ces cellules sont traitées par l'acacétine à une concentration de 25µM pendant 24 et 48h. Les résultats du test au bleu Trypan et le test MTT ont montrés une diminution significative du nombre total de cellules SW480 et HCT-116 en parallèle une augmentation de la mort cellulaire.

Étant donné que l'acacétine a diminué la viabilité des cellules cancéreuses du côlon, ils ont montré si elle pouvait être liée à l'arrêt du cycle cellulaire. L'analyse par Western blot du cycle cellulaire a montré une diminution de l'expression de cycline E, B1 et CDK-2, respectivement et une augmentation de p53 et de p21 dans les deux lignées cellulaires (SW480 et HCT-116), ce qui confirme que l'acacétine (à la concentration de 25µM) induisait à la fois l'arrêt des stades S- et G2-M dans les cellules cancéreuses du côlon (Prasad et al., 2020).

Une autre étude menée par Pan et ses collaborateurs (2005) sur des lignées cellulaires de carcinome gastrique (AGS) clarifié l'effet chimiopréventif de l'acacétine. Le traitement des cellules cancéreuses avec différentes concentrations de l'acacétine (0 à 100 µM) pendant 24h induit une inhibition significative de la croissance des cellules AGS de manière dose dépendante. Il favorise aussi l'apoptose de ces cellules. Cet effet apoptotique est médié par la fragmentation de l'ADN génomique des AGS, le changement morphologique, la diminution de l'expression de Bcl-2 et une augmentation de l'expression de Bax de manière dose dépendante (Pan et al., 2005).

L'ensemble des études a montré que la propolis et ses principaux constituants bioactifs peuvent inhiber la prolifération des cellules tumorales ou la croissance tumorale ainsi que déclencher l'apoptose par divers mécanismes et sur divers types de cancers telle que le cancer

digestif ce qui les rend de bons candidats pour plus d'essais *in vivo* et aussi pour les essais cliniques surtout si elles ne sont pas toxiques (Cornara et al., 2017).

*In vivo*, le traitement des souris KO (Knock-out) A4gnt et des souris C57BL/6J par l'extrait éthanolique brut de la propolis des philippines pendant 30 jours consécutifs induit une régression significative des lésions macroscopiques et histologiques des tumeurs pyloriques gastriques correspondant au niveau moléculaire à une régulation transcriptionnelle des composants du cycle cellulaire ; une augmentation de l'expression de p21 couplée à une réduction considérable du nombre des cellules en phase S marquées par le BrdU (Bromodeoxyuridine) (Desamero et al., 2019).

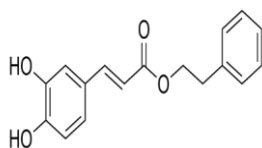
Alizadeh et al. (2015) ont étudiées l'effet chimioprotecteur de la propolis iranienne contre le cancer gastrique induit par N-méthyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) sur des rats Wistar male. Les résultats par immunohistochimie ont montrés une augmentation de l'expression de Bax pro-apoptotique et une diminution de l'expression de Bcl-2 anti-apoptotique. Donc cette étude fournit des preuves que la propolis exerce un effet chimioprotecteur sur le cancer gastrique par l'induction de l'apoptose (Alizadeh et al., 2015).

D'autres résultats ont montré l'efficacité du CAPE pour limiter la croissance tumorale dans un modèle rat de cancer du côlon (Borrelli et al., 2002). De plus, le CAPE inhibe la formation de cryptes induites par l'azoxyméthane *in vivo*, qui sont liées à la cancérogenèse du côlon (Vandar-Unlu et al., 2008).

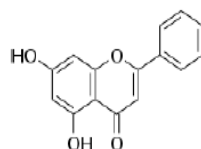
Une équipe de recherche a étudié l'effet anti-tumorigénèse de l'apigénine contre le cancer de l'intestin grêle sur des modèles de souris APC<sup>Min/+</sup>. Les souris sont traitées par des concentrations croissantes (25mg/kg, 50mg/kg) de l'apigénine. Après 24h, les souris ont été sacrifiées et l'intestin a été isolé. Les résultats obtenus par le test Mixed ANOVA ont montrés une réduction significative du nombre des tumeurs. Dans la même expérience, les chercheurs ont utilisés les lysats des tumeurs de l'intestin grêle ou des tissus normaux provenant des souris traitées à l'apigénine à dose élevée, et soumis eux à Western blot. Les résultats montrent une augmentation d'expression de p21 dans les tumeurs des souris traitées à l'apigénine et ainsi que l'expression de la phosphorylation de p53 à Ser-15 est plus élevée ce qui signifie que l'apigénine phosphoryle la protéine p53 spécifiquement dans les tissus tumoraux (Zhong et al., 2011).

Une autre étude menée par Song et ses collaborateurs (2015) a montrée l'effet de kaempferol dans la croissance des tumeurs et la prolifération cellulaire *in vivo* sur des souris. Un modèle de tumeur sous-cutanée, qui a été dérivé de la lignée cellulaire SGC7901, qui a été établi pour examiner le rôle du kaempférol dans la croissance des tumeurs. Les tumeurs de xénogreffe dérivées de cellules SGC7901 se développer et croître jusqu'à une taille de 100 mm<sup>3</sup>, puis du kaempférol (20 mg/kg/jour) a été administré pendant 3 semaines par jour. Les souris ont été sacrifiées après 3 semaines de traitement au kaempférol et les tumeurs ont été excisées. Les résultats ont montré que le kaempférol a supprimé de manière significative la croissance de la tumeur xénogreffes. La coloration Ki-67 pour la prolifération cellulaire a été réalisée dans ces xénogreffes, et le nombre de cellules tumorales Ki-67-positives était plus faible dans les tumeurs des souris traitées au kaempférol que dans celles des souris non traitées (Song et al., 2015).

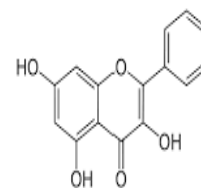
Bahadori et al. (2016) ont étudiées l'efficacité anti-tumorale de la chrysine sur des cellules cancéreuses du côlon CT26 *in vivo* sur des modèles murin (souris BALB/c). La lignée cellulaire CT26 a été injectée par voie sous-cutanée à ces souris pour la formation et l'évaluation d'un modèle de cancer du côlon, les souris sont traitées par l'administration orale de chrysine à des concentrations croissantes 8 et 10 mg.kg<sup>-1</sup>. Les résultats obtenus ont montrés une régression significative du volume des tumeurs (Bahadori et al., 2016).



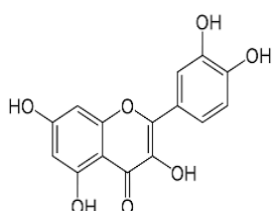
CAPE



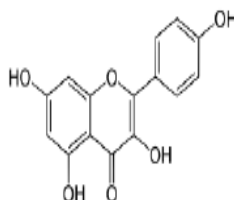
Galangine



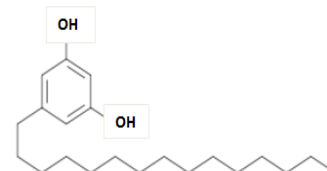
Chrysin



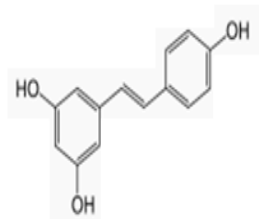
Quercétine



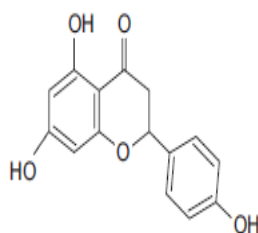
Kaempférol



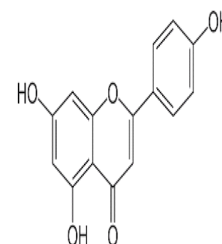
Cardol



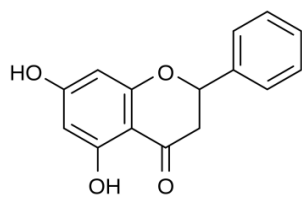
Résveratrol



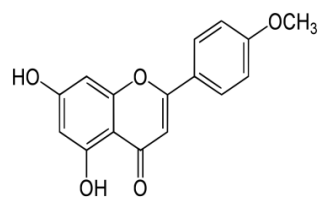
Naringénine



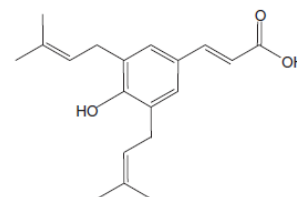
Apéginine



Pinocembrine



Acacétine



Artépine C

**Figure14 : Structures chimiques des constituants bioactifs de la propolis étudiés (Kocot et al., 2018).**

Dans le domaine de la recherche biologique, beaucoup d'efforts ont été réalisés ces dernières années pour la recherche de nouveaux traitements à base de plantes, l'étude de leurs éléments d'efficacité et la compréhension de leur mode d'action. Notre travail consiste en une recherche sur l'effet chimiopréventif et antinéoplasique de la propolis et ses constituants sur les cancers digestifs.

Cette recherche a montré que la propolis est un complexe riche en diverses molécules bioactives principalement les polyphénols qui possèdent un large spectre d'activités biologiques comme son activité chimio-préventive, anticancéreuse, anti-inflammatoire et anti-oxydante par divers mécanismes d'action telles que :

- L'empêchement de la formation ou le piègage des ROS responsables de l'initiation de l'oxydation.
- La diminution des marqueurs inflammatoires en supprimant la translocation nucléaire de NF-kB et la phosphorylation de la kinase N-terminale c- Jun (JNK).
- La diminution de la production des marqueurs pro-inflammatoires TNF- $\alpha$ , l'IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$  et de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et de l'oxyde nitrique (NO).
- l'inhibition de la prolifération et de la croissance des cellules tumorales par inactivation ou diminution de l'expression des enzymes prooxydantes ou des enzymes de transduction du signal et l'induction de l'apoptose.
- L'activation des voies ERK, JNK et Akt, qui sont impliquées dans l'expression de protéines jouant un rôle dans la mort cellulaire par apoptose.

L'ensemble des études réalisées sur la propolis et ses constituants bioactives prennent un intérêt majeur et ouvrent de grandes perspectives. Des études *in vitro* sur divers lignées cellulaires et *in vivo* sur divers modèles d'animaux sont souhaitables et nécessaires pour apprécier l'effet de la propolis Algérienne et plus spécifiquement de la wilaya de Jijel sur les différents types de cancers digestifs.

Abbasi, A. J., Mohammadi, F., Bayat, M., Gema, S. M., Ghadirian, H., Seifi, H., & Bahrami, N. (2018). Applications of propolis in dentistry: a review. *Ethiopian journal of health sciences*, 28(4).

Abderrahmane, R., Louhibi, L., Moghtit, F. Z., Boubekour, A., Benseddik, K., Boudjema, A., & Saidi-Mehtar, N. (2015). TP53 Arg 72Pro and MDM2 SNP309 polymorphisms and colorectal cancer risk: a west Algerian population study. *Pathology & oncology research*, 21(3), 629-635.

Ahangari, Z., Naseri, M., & Vatandoost, F. (2018). Propolis: chemical composition and its applications in endodontics. *Iranian endodontic journal*, 13(3), 285.

Ahmed, R., Tanvir, E. M., Hossen, M., Afroz, R., Ahmmed, I., Rumpa, N. E., ... & Khalil, M. (2017). Antioxidant properties and cardioprotective mechanism of Malaysian propolis in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.

Ahn, H. S., Lee, H. J., Yoo, M. W., Kim, S. G., Im, J. P., Kim, S. H., ... & Yang, H. K. (2009). Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *Journal of surgical oncology*, 99(1), 20-27.

Alenezi, S. S., Natto, M. J., Igoli, J. O., Gray, A. I., Fearnley, J., Fearnley, H., ... & Watson, D. G. (2020). Novel flavanones with anti-trypanosomal activity isolated from Zambian and Tanzanian propolis samples. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 14, 201-207.

Aliyazicioglu, Y., Demir, S. E. L. İ. M., Turan, I., Cakiroglu, T. N., Akalin, I., Deger, O., & Bedir, A. (2011). Preventive and protective effects of Turkish propolis on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage in foreskin fibroblast cell lines. *Acta Biologica Hungarica*, 62(4), 388-396.

Alizadeh, A. M., Afrouzan, H., Dinparast-Djadid, N., Sawaya, A. C. F., Azizian, S., Hemmati, H. R., ... & Erfani, S. (2015). Chemoprotection of MNNG-initiated gastric cancer in rats using Iranian propolis. *Archives of Iranian medicine*, 18(1), 0-0.

Allem, R. (2014). Épidémiologie des cancers digestifs dans la région de Chlef (Algérie). *African Journal of Cancer*, 6(1), 22-26.

AlMsrghitaş, L., Dezmirean, D. S., & Bobiş, O. (2013). Important Developments in Romanian Propolis Research, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 9 pages.

Amram, M. L., Benamran, D. A., & Roth, A. D. (2011). Thérapies ciblées en oncologie digestive. *Revue médicale suisse*, (296), 113.

Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ... & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695-1703.

Aparicio, T., Yacoub, M., Karila-Cohen, P., & René, E. (2004). Adénocarcinome gastrique: notions fondamentales, diagnostic et traitement. *Emc-chirurgie*, 1(1), 47-66.

Aulagner, G., Cazin, J. L., Lemare, F., & Limat, S. (Eds.). (2016). *Pharmacie clinique pratique en oncologie*. Elsevier Masson.

Bahadori, M., Baharara, J., & Amini, E. (2016). Anticancer properties of chrysin on colon cancer cells, in vitro and in vivo with modulation of Caspase-3,-9, Bax and Sall4. *Iranian journal of biotechnology*, 14(3), 177.

Baltas, N., Karaoglu, S. A., Tarakci, C., & Kolayli, S. (2016). Effect of propolis in gastric disorders: inhibition studies on the growth of Helicobacter pylori and production of its urease. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(sup2), 46-50.

Banerjee, K., & Mandal, M. (2015). Oxidative stress triggered by naturally occurring flavone apigenin results in senescence and chemotherapeutic effect in human colorectal cancer cells. *Redox Biology*, 5, 153-162.

Bankova, V. S., de Castro, S. L., & Marcucci, M. C. (2000). Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, 31(1), 3-15.

Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2018). The phytochemistry of the honeybee. *Phytochemistry*, 155, 1-11.

Banskota, A. H., Tezuka, Y., & Kadota, S. (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy research*, 15(7), 561-571.



Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*, 94(2), 329-354

Bogdanov, S. (2012). Propolis: biological properties and medical applications. *The propolis book*, 2, 1.

Boisard, S. (2014). *Caractérisation chimique et valorisation biologique d'extraits de propolis* (Doctoral dissertation, Université d'Angers).

Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Theise, N. D. (2010). *WHO classification of tumours of the digestive system* (No. Ed. 4). World Health Organization.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.

Brihoum, H., Maiza, M., Sahali, H., Boulmeltout, M., Barratt, G., Benguedouar, L., & Lahouel, M. (2018). Dual effect of Algerian propolis on lung cancer: antitumor and chemopreventive effects involving antioxidant activity. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54.

Bucio-Noble, D., Kautto, L., Krisp, C., Ball, M. S., & Molloy, M. P. (2018). Polyphenol extracts from dried sugarcane inhibit inflammatory mediators in an in vitro colon cancer model. *Journal of proteomics*, 177, 1-10.

Budisan, L., Gulei, D., Jurj, A., Braicu, C., Zanoaga, O., Cojocneanu, R., ... & Berindan-Neagoe, I. (2019). Inhibitory effect of CAPE and kaempferol in colon cancer cell lines—possible implications in new therapeutic strategies. *International journal of molecular sciences*, 20(5), 1199.

Bulzomi, P., Bolli, A., Galluzzo, P., Acconcia, F., Ascenzi, P., & Marino, M. (2012). The naringenin-induced proapoptotic effect in breast cancer cell lines holds out against a high bisphenol A background. *Iubmb Life*, 64(8), 690-696.

Buratti, S., Benedetti, S., & Cosio, M. S. (2007). Evaluation of the antioxidant power of honey, propolis and royal jelly by amperometric flow injection analysis. *Talanta*, *71*(3), 1387-1392. cancer T24 cells. *Oncol Rep* *15*, 1225-1231.

Capelle, L. G., de Vries, A. C., Looman, C. W., Casparie, M. K., Boot, H., Meijer, G. A., & Kuipers, E. J. (2008). Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. *European Journal of Cancer*, *44*(16), 2470-2476.

Cardinault, N., Cayeux, M. O., & du Sert, P. P. (2012). La propolis: origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, *10*(5), 298-304.

Carvalho, R.S., Baltazar, F., & Aguiar, C.A. (2015) Propolis: A copmlexe naturel product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 29 pages.

Castellsagué, X., Bosch, F. X., Muñoz, N., Meijer, C. J., Shah, K. V., De Sanjosé, S., ... & Franceschi, S. (2002). Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *New England journal of medicine*, *346*(15), 1105-1112.

Chabner, B. A., & Roberts, T. G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*, *5*(1), 65-72.

Chak, A., Chen, Y., Vengoechea, J., Canto, M. I., Elston, R., Falk, G. W., ... & Barnholtz-Sloan, J. S. (2012). Variation in age at cancer diagnosis in familial versus nonfamilial Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *21*(2), 376-383..

Chan, G. C. F., Cheung, K. W., & Sze, D. M. Y. (2013). The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, *44*(3), 262-273.

Chamberlain, R.S., Krishnaraj, M., & Shah, S.A. (2015). Chapter 54: Cancer of the Small Bowel. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins.

Chen, J., Chen, J., Li, Z., Liu, C., & Yin, L. (2014). The apoptotic effect of apigenin on human gastric carcinoma cells through mitochondrial signal pathway. *Tumor Biology*, 35(8), 7719-7726.

Chiu, H. F., Han, Y. C., Shen, Y. C., Golovinskaia, O., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2020). Chemopreventive and Chemotherapeutic Effect of Propolis and Its Constituents: A Mini-review. *Journal of Cancer Prevention*, 25(2), 70.

Chiu, H. F., Yang, C. S., Chi, H. I., Han, Y. C., Shen, Y. C., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2017). Cyclooxygenase-2 expression in oral precancerous and cancerous conditions and its inhibition by caffeic acid phenyl ester-enriched propolis in human oral epidermal carcinoma KB cells. *Archives of Biological Sciences*, 69(1), 83-91.

Cho, J.W., Lee, K.S., and Kim, C.W. (2007). Curcumin attenuates the expression of IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha as well as cyclin E in TNF-alpha-treated HaCaT cells; NF-kappaB and MAPKs as potential upstream targets. *Int J Mol Med* 19, 469-474.

Chtourou, Y., Aouey, B., Kebieche, M., & Fetoui, H. (2015). Protective role of naringin against cisplatin induced oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in rat striatum via suppressing ROS-mediated NF-κB and P53 signaling pathways. *Chemico-biological interactions*, 239, 76-86

Connor, K., Hudson, B., & Power, E. (2020). Awareness of the signs, symptoms, and risk factors of cancer and the barriers to seeking help in the UK: Comparison of survey data collected online and face-to-face. *JMIR cancer*, 6(1), e14539.

Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in pharmacology*, 8, 412.

Correia, R., & DeShong, P. (2001). Palladium-catalyzed arylation of allylic benzoates using hypervalent siloxane derivatives. *The Journal of organic chemistry*, 66(21), 7159-7165.

Cui, J., Guo, X. M., Bao, H. L., & Tan, J. B. (2016). Relationship between N-nitrosodimethylamine and risk of digestive tract cancers: a meta analysis based on cohort studies. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 37(5), 725-729

Cui, X., Jin, Y., Hofseth, A. B., Pena, E., Habiger, J., Chumanevich, A., ... & Hofseth, L. J. (2010). Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer prevention research*, 3(4), 549-559.

Cuvillier, A. (2015). *Miel, propolis, gelée royale: les abeilles alliées de notre système immunitaire* (Doctoral dissertation).

Czito, B.G., Ahmed, S., Kalady, M.F., & Eng C. (2019). Chapter 64: Cancer of the anal region. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins.

Da Silveira, C. C. S. D. M., Fernandes, L. M. P., Silva, M. L., Luz, D. A., Gomes, A. R. Q., Monteiro, M. C., ... & Maia, C. S. F. (2016). Neurobehavioral and antioxidant effects of ethanolic extract of yellow propolis. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

Davoodvandi, A., Shabani Varkani, M., Clark, C. C., & Jafarnejad, S. (2020). Quercetin as an anticancer agent: Focus on esophageal cancer. *Journal of Food Biochemistry*, 44(9), e13374.

Debab, M., Toumi-Benali, F., & Dif, M. M. (2017). Antioxidant activity of propolis of West Algeria. *Phytothérapie*, 15(4), 230-234.

Delmas, D., Lancon, A., Colin, D., Jannin, B., & Latruffe, N. (2006). "Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer." *Curr Drug Targets* 7(4): 423-42.

Delmas, D., Solary, E., & Latruffe, N. (2011). "Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe." *Curr Med Chem* 18(8): 1100-21.

Desamero, M. J., Kakuta, S., Tang, Y., Chambers, J. K., Uchida, K., Estacio, M. A., ... & Kyuwa, S. (2019). Tumor-suppressing potential of stingless bee propolis in in vitro and in vivo models of differentiated-type gastric adenocarcinoma. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.

development, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 29 pages.

Dhalla, F., Da Silva, S. P., Lucas, M., Travis, S., & Chapel, H. (2011). Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clinical & Experimental Immunology*, 165(1), 1-7.

Djossou, J. A., Tchobo, F. P., Yédomonhan, H., Alitonou, A. G., & Soumanou, M. M. (2013). Evaluation des caractéristiques physico-chimiques des miels commercialisés à Cotonou. *Tropicultura*, 31(3)..

Dos Santos, D. A., Munari, F. M., da Silva Frozza, C. O., Moura, S., Barcellos, T., Henriques, J. A. P., & Roesch-Ely, M. (2019). Brazilian red propolis extracts: study of chemical composition by ESI-MS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotechnology Research and Innovation*, 3(1), 120-130.

Doyon, L., Greenstein, A., & Greenstein, A. (2014). Chapter 76: Cancer of the Small Bowel. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.

Dryden, G. W., Song, M., & McClain, C. (2006). Polyphenols and gastrointestinal diseases. *Current opinion in gastroenterology*, 22(2), 165.

Ekambaram, G., Rajendran, P., Magesh, V., & Sakthisekaran, D. (2008). Naringenin reduces tumor size and weight lost in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Nutrition Research*, 28(2), 106-112.

El Housseini, N. (2013). Intérêts et applications cliniques de la propolis en médecine bucco-dentaire (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ DE NANTES).

- Eroğlu, Ö. & Yüksel, S. (2020). —Propolis From Past to Present, *Journal of Social, Humanities and Administrative Sciences*, 6(26):623-629. expression and activity of matrix metalloproteinase-9. *Biochemistry and Cell Biology*, 93(1),
- Fabre, E., Spano, J. P., Atlan, D., Braud, A. C., Mitry, E., Panis, Y., & Faivre, J. (2000). Cancer of the colon: an update. *Bulletin du cancer*, 87(9), 5-20.
- Falcao, S. I. D. M. (2013). Chemical composition of Portuguese propolis bioactive properties (Doctoral dissertation, Universidade do Porto (Portugal)).
- Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., & Jenab, M. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose–response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology*, 22(9), 1958-1972.
- Feng, J., Chen, X., Wang, Y., Du, Y., Sun, Q., Zang, W., & Zhao, G. (2015). Myricetin inhibits proliferation and induces apoptosis and cell cycle arrest in gastric cancer cells. *Molecular and cellular biochemistry*, 408(1), 163-170.
- Ferhoum, F. (2010). *Analyses physico chimiques de la propolis locale selon les étages bioclimatiques et les deux races d'abeille locales (Apis mellifica intermissa et Apis mellifica sahariensis)* (Doctoral dissertation, Boumerdés, Université M'hamed Bougara. Faculté des Sciences de L'ingénieur).
- Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917.
- Fischer, E., & Kazatchkine, M. (2007). Rôle du complément dans la réaction inflammatoire. *Veterinary Research*, 24(4), 346-348. G2/M arrest and inhibition of cyclooxygenase-2 activity by curcumin in human bladder.
- Gajek, G., Marciniak, B., Lewkowski, J., & Kontek, R. (2020). Antagonistic Effects of CAPE (a Component of Propolis) on the Cytotoxicity and Genotoxicity of Irinotecan and SN38 in Human Gastrointestinal Cancer Cells In Vitro. *Molecules*, 25(3), 658.

Gao, W., Pu, L., Wei, J., Yao, Z., Wang, Y., Shi, T., ... & Guo, C. (2018). Serum antioxidant parameters are significantly increased in patients with type 2 diabetes mellitus after consumption of Chinese propolis: a randomized controlled trial based on fasting serum glucose level. *Diabetes Therapy*, 9(1), 101-111.

Gekker, G., Hu, S., & Spivak, M. (2005). Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4(+) lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacol* 102: 158–63.

Gelberg, H. B. (2014). Comparative anatomy, physiology, and mechanisms of disease production of the esophagus, stomach, and small intestine. *Toxicologic pathology*, 42(1), 54-66.

González-Sarrías, A., Tomás-Barberán, F. A., & García-Villalba, R. (2020). Structural diversity of polyphenols and distribution in foods. *Dietary Polyphenols: Their Metabolism and Health Effects*, 1-29.

Goodman, K.A., Kachnic, L.A., & Czito, B.G. (2020) Chapter 76: Cancer of the anal canal. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier.

Gorelik, S., Ligumsky, M., Kohen, R., & Kanner, J. (2008). The stomach as a “bioreactor”: when red meat meets red wine. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(13), 5002-5007.

Gossiau, A., En Jao, D. L., Huang, M. T., Ho, C. T., Evans, D., Rawson, N. E., & Chen, K. Y. (2011). Effects of the black tea polyphenol theaflavin-2 on apoptotic and inflammatory pathways in vitro and in vivo. *Molecular nutrition & food research*, 55(2), 198-208.

Graikou, K., Popova, M., Gortzi, O., Bankova, V., & Chinou, I. (2016). Characterization and biological evaluation of selected Mediterranean propolis samples. Is it a new type?. *LWT-Food Science and Technology*, 65, 261-267.

Gregoris, E., & Stevanato, R. (2010). Correlations between polyphenolic composition and antioxidant activity of Venetian propolis. *Food Chem Toxicol* 48: 76–82

Griffin-Sobel, J. P. (2017, May). Gastrointestinal cancers: screening and early detection. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 33, No. 2, pp. 165-171). WB Saunders.

Gwak, J., Oh, J., Cho, M., Bae, S. K., Song, I. S., Liu, K. H., ... & Oh, S. (2011). Galangin suppresses the proliferation of  $\beta$ -catenin response transcription-positive cancer cells by promoting adenomatous polyposis coli/Axin/glycogen synthase kinase-3 $\beta$ -independent  $\beta$ -catenin degradation. *Molecular pharmacology*, 79(6), 1014-1022.

Ha, T. K., Kim, M. E., Yoon, J. H., Bae, S. J., Yeom, J., & Lee, J. S. (2013). Galangin induces human colon cancer cell death via the mitochondrial dysfunction and caspase-dependent pathway. *Experimental biology and medicine*, 238(9), 1047-1054.

Hammoudi, S. (2010). Anatomie de l'appareil digestif à l'usage des étudiants en sciences médicales. Université Ben Yousef Ben Khedda, Impression : En-nakhla, Alger. P 169.

Hemmati, A., N, Sistani Karampour., L, Hadisi., & N, Tavakolbekhoda. (2013). « Effect of propolis hydroalcoholic extract on formalin- induced inflammation in male rat paw », *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, Volume 4 Issue 3 .

HernándezRamírez, R. U., GalvánPortillo, M. V., Ward, M. H., Agudo, A., González, C. A., OñateOcaña, L. F., ... & LópezCarrillo, L. (2009). Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. *International Journal of Cancer*, 125(6), 1424-1430.

Hong, E. H., Heo, E. Y., Song, J. H., Kwon, B. E., Lee, J. Y., Park, Y., ... & Ko, H. J. (2017). Trans-scirpusin A showed antitumor effects via autophagy activation and apoptosis induction of colorectal cancer cells. *Oncotarget*, 8(25), 41401.

Howlader, N., Noone, A.M, Krapcho, M., Miller, D., Brest, A., Yu, M., Ruhl, J., Tatalovich, Z., Mariotto, A., Lewis, D.R., Chen, H.S., Feuer, E.J., & Cronin, K.A. (2014). SEER Cancer



Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Hépatogastro-entérologie, I.C.d.u.e., *Les fondamentaux de la pathologie digestive*.

Huether, S. E. (2006). Structure and function of the digestive system. *McCance KL, Huether SE. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 5th ed. St Louis, MO: Elsevier Mosby, 1404-1407*

Imran, M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aslam Gondal, T., Saeed, F., Imran, A., ... & Estevinho, L. M. (2019). Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential. *Molecules, 24*(12), 2277.

Islami, F., Boffetta, P., Ren, J. S., Pedoeim, L., Khatib, D., & Kamangar, F. (2009). High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk—A systematic review. *International journal of cancer, 125*(3), 491-524.

Jafari-Ghahfarokhi, H., Jazaeri, A., Amini-Sarteshnizi, N., & Teimori, H. (2019). The impact of caffeic acid phenethyl ester, chrysin and ethanolic extracts of propolis on PLD1 gene expression in AGS cell line. *Journal of Herbmed Pharmacology*.

Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians, 61*(2), 69-90.

Joe, A. K., Liu, H., Suzui, M., Vural, M. E., Xiao, D., & Weinstein, I. B. (2002). "Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines." *Clin Cancer Res 8*(3): 893-903.

Kalaiselvan, I., Samuthirapandi, M., Govindaraju, A., Sheeja Malar, D., & Kasi, P. D. (2016). Olive oil and its phenolic compounds (hydroxytyrosol and tyrosol) ameliorated TCDD-induced hepatotoxicity in rats via inhibition of oxidative stress and apoptosis. *Pharmaceutical biology, 54*(2), 338-346. 16-27.22 octobre 2014.

Kanno, S. I., Tomizawa, A., Ohtake, T., Koiwai, K., Ujibe, M., & Ishikawa, M. (2006). Naringenin-induced apoptosis via activation of NF- $\kappa$ B and necrosis involving the loss of ATP in human promyeloleukemia HL-60 cells. *Toxicology letters, 166*(2), 131-139.

Kasiotis, K. M., Anastasiadou, P., Papadopoulos, A., & Machera, K. (2017). Revisiting Greek propolis: chromatographic analysis and antioxidant activity study. *PloS one*, *12*(1), e0170077.

Khoo, B. Y., Chua, S. L., & Balaram, P. (2010). Apoptotic effects of chrysin in human cancer cell lines. *International journal of molecular sciences*, *11*(5), 2188-2199.

Ku, G.Y., & Ilson, D.H. (2020). Chapter 71 – Cancer of the Esophagus. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pa. Elsevier.

Kumar, M. S., Nair, M., Hema, P. S., Mohan, J., & Santhoshkumar, T. R. (2007). Pinocembrin triggers Bax-dependent mitochondrial apoptosis in colon cancer cells. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*, *46*(3), 231-241.

Kumazawa, S., Ahn, M.R., Fujimoto, T., & Kato, M. (2010). Radical-scavenging activity and phenolic constituents of propolis from different regions of Argentina. *Natural Product Research*; *24*(9):804–812.

Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., & Świerczek-Zięba, G. (2014). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, *19*(1), 78-101.

Kurek-Górecka, A., Rzepecka-Stojko, A., Górecki, M., Stojko, J., Sosada, M., & Świerczek-Zięba, G. (2014). Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, *19*(1), 78-101.

Kuzu, M., Kandemir, F. M., Yildirim, S., Kucukler, S., Caglayan, C., & Turk, E. (2018). Morin attenuates doxorubicin-induced heart and brain damage by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *106*, 443-453.

Kustiawan, P. M., Lirdprapamongkol, K., Palaga, T., Puthong, S., Phuwapraisirisan, P., Svasti, J., & Chanchao, C. (2017). Molecular mechanism of cardol, isolated from *Trigona*

incisa stingless bee propolis, induced apoptosis in the SW620 human colorectal cancer cell line. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 18(1), 1-10.

Kustiawan, P. M., Phuwapraisirisan, P., Puthong, S., Palaga, T., Arung, E. T., & Chanchao, C. (2015). Propolis from the stingless bee *Trigona incisa* from East Kalimantan, Indonesia, induces in vitro cytotoxicity and apoptosis in cancer cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(15), 6581-6589.

Lee, C. Y., Nanah, C. N., Held, R. A., Clark, A. R., Huynh, U. G., Maraskine, M. C., ... & Sharma, A. (2015). Effect of electron donating groups on polyphenol-based antioxidant dendrimers. *Biochimie*, 111, 125-134.

Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., & Lancet Physical Activity Series Working Group. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet*, 380(9838), 219-229.

Li, C., Zhao, Y., Yang, D., Yu, Y., Guo, H., Zhao, Z., ... & Yin, X. (2015). Inhibitory effects of kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-9. *Biochemistry and Cell Biology*, 93(1), 16-27.

Li, F., Awale, S., Tezuka, Y., Esumi, H., & Kadota, S. (2010). Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Journal of natural products*, 73(4), 623-627.

Li, Y., Cui, S. X., Sun, S. Y., Shi, W. N., Song, Z. Y., Wang, S. Q., ... & Qu, X. J. (2016). Chemoprevention of intestinal tumorigenesis by the natural dietary flavonoid myricetin in APCMin/+ mice. *Oncotarget*, 7(37), 60446.

- Liang, Y. C., Tsai, S. H., Chen, L., Lin-Shiau, S. Y., & Lin, J. K. (2003). "Resveratrol-induced G2 arrest through the inhibition of CDK7 and p34CDC2 kinases in colon carcinoma HT29 cells." *Biochem Pharmacol* **65**(7): 1053-60.
- Liao, A. C. H., Kuo, C. C., Huang, Y. C., Yeh, C. W., Hseu, Y. C., Liu, J. Y., & Hsu, L. S. (2014). Naringenin inhibits migration of bladder cancer cells through downregulation of AKT and MMP-2. *Molecular medicine reports*, 10(3), 1531-1536.
- Lopez, P.P., Gogna, S., & Khorasani-Zadeh, A. (2020). StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Duodenum.
- Lotfy, M. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev*, 7(1), 22-31.
- Ma, B., Khazali, A., & Wells, A. (2015). CXCR3 in carcinoma progression. *Histology and histopathology*, 30(7), 781.
- Machado, B. A. S., Silva, R. P. D., Barreto, G. D. A., Costa, S. S., Silva, D. F. D., Brandao, H. N., ... & Padilha, F. F. (2016). Chemical composition and biological activity of extracts obtained by supercritical extraction and ethanolic extraction of brown, green and red propolis derived from different geographic regions in Brazil. *PloS one*, 11(1), e0145954.
- Mahadevan, V. (2017). Anatomy of the stomach. *Surgery (Oxford)*, 35(11), 608-611.
- Marquez, N., Sancho, R., Macho, A., Calzado, M.A., Fiebich B.L., & Munoz, E., (2004). Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NFkappaB transcription factors. *J Pharmacol Exp Ther* 308:993–1001.
- Masrar, H.(2021). Le consentement éclairé dans le cancer colorectal (Doctoral dissertation, Maroc, université Mohammed V de Rabat, faculté de médecine et de pharmacie).
- Mecellem, E. H., & Bachir Bey, M. E. (2017). Étude comparative des paramètres physicochimiques et propriétés antioxydantes des produits de la ruche: gelée royale, miel, pollen, propolis et cire d'abeille. *Medicine*, 9 pages.

- Mehaisen, G. M., Ibrahim, R. M., Desoky, A. A., Safaa, H. M., El-Sayed, O. A., & Abass, A. O. (2017). The importance of propolis in alleviating the negative physiological effects of heat stress in quail chicks. *PLoS One*, *12*(10), e0186907.
- Mendonça, A., Abramovic, H., & Polak, T. (2015). Les propriétés chimiques et antioxydantes et les activités antimicrobiennes de propolis slovénes. *Chimie et biodiversité* ; *9* (8): 1545-1558.
- Messaoudi, S., Soltani, A., & Zellagui, A. (2019). Etude comparative de la propolis de l'Est algérien.
- Mohammadian, F., Pilehvar-Soltanahmadi, Y., Alipour, S., Dadashpour, M., & Zarghami, N. (2017). Chrysin alters microRNAs expression levels in gastric cancer cells: possible molecular mechanism. *Drug research*, *67*(09), 509-514.
- Mukaide, K., Honda, S., Vongsak, B., & Kumazawa, S. (2021). Prenylflavonoids from propolis collected in Chiang Mai, Thailand. *Phytochemistry Letters*, *43*, 88-93.
- Muanda, F., Koné, D., Dicko, A., Soulimani, R., & Younos, C. (2011). Phytochemical composition and antioxidant capacity of three malian medicinal plant parts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Mutsaers, M., H. V., Blitterswijk, V., Leven, J., Kerkvliet, J., & V, De waerdt. (2005). « Produits de l'apiculture : propriétés, transformation et commercialisation », 1ère édition, p 57-58, Pays-Bas.
- Naik, D. G., Mujumdar, A. M., & Vaidya, H. S. (2013). Anti-inflammatory activity of propolis from Maharashtra, India. *Journal of Apicultural Research*, *52*(2), 35-43.
- Noushin, A. & Alireza, N. (2017). Propolis diterpenes as a remarkable bio-source for drug discovery development. *Inter. J. of Mol. Sci.* *18*(6):1290. novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. BioMedof kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating .
- Onlen, Y., Tamer, C., Oksuz, H., Duran, N., Altug, M. E., & Yakan, S. (2007). Comparative trial of different anti-bacterial combinations with propolis and ciprofloxacin on *Pseudomonas keratitis* in rabbits. *Microbiological research*, *162*(1), 62-68.

Orsatti, C. L., Missima, F., Pagliarone, A. C., & Sforcin, J. M. (2010). Th1/Th2 cytokines' expression and production by propolis-treated mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *129*(3), 314-318.

Oršolić, N., Benković, V., Horvat-Knežević, A., Kopjar, N., Kosalec, I., Bakmaz, M., ... & Bašić, I. (2007). Assessment by survival analysis of the radioprotective properties of propolis and its polyphenolic compounds. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *30*(5), 946-951.

Oršolić, N., Car, N., Lisičić, D., Benković, V., Knežević, A. H., Đikić, D., & Petrik, J. (2013). Synergism between propolis and hyperthermal intraperitoneal chemotherapy with cisplatin on Ehrlich ascites tumor in mice. *Journal of pharmaceutical sciences*, *102*(12), 4395-4405.

Otto, T., & Sicinski, P. (2017). Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, *17*(2), 93-115.

Oumboma, B., Mawuli, L. A., Aklesso, B., Laconi, K., & Datouda, R. (2014). Descriptive and analytical study of esophageal cancer in Togo. *The Pan African Medical Journal*, *19*, 315-315.

Pahlavani, N., Sedaghat, A., Moghaddam, A. B., Kiapey, S. S. M., Navashenaq, J. G., Jarahi, L., ... & Ghayour-Mobarhan, M. (2019). Effects of propolis and melatonin on oxidative stress, inflammation, and clinical status in patients with primary sepsis: Study protocol and review on previous studies. *Clinical nutrition ESPEN*, *33*, 125-131.

Pan, M. H., Lai, C. S., Hsu, P. C., & Wang, Y. J. (2005). Acacetin induces apoptosis in human gastric carcinoma cells accompanied by activation of caspase cascades and production of reactive oxygen species. *Journal of agricultural and food chemistry*, *53*(3), 620-630.

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, *5*.

Papachristoforou, A., Koutouvela, E., Menexes, G., Gardikis, K., & Mourtzinis, I. (2019). Photometric analysis of propolis from the island of Samothraki, Greece. The discovery of red propolis. *Chemistry & biodiversity*, *16*(7), e1900146.

Park, C., Kim, G.Y., Kim, G.D., Choi, B.T., Park, Y.M., & Choi, Y.H. (2006). Induction of G2/M arrest and inhibition of cyclooxygenase-2 activity by curcumin in human bladder cancer T24 cells. *Oncol Rep* 15, 1225-1231.

Park, C.H., Chang, J.Y., Hahm, E.R., Park, S., Kim, H.K., & Yang, C.H. (2005a). Quercetin, a potent inhibitor against beta-catenin/Tcf signaling in SW480 colon cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 328, 227-234.

Piccinelli, A. L., Mencherini, T., Celano, R., Mouhoubi, Z., Tamendjari, A., Aquino, R. P., & Rastrelli, L. (2013). Chemical composition and antioxidant activity of Algerian propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(21), 5080-5088.

Popolo, A., Piccinelli, A. L., Morello, S., Sorrentino, R., Osmany, C. R., Rastrelli, L., & Aldo, P. (2011). Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 89(1), 50-57.

Prasad, N., Sharma, J. R., & Yadav, U. C. (2020). Induction of growth cessation by acacetin via  $\beta$ -catenin pathway and apoptosis by apoptosis inducing factor activation in colorectal carcinoma cells. *Molecular biology reports*, 47(2), 987-1001.

Przybyłek, I., & Karpiński, T. M. (2019). Antibacterial properties of propolis. *Molecules*, 24(11), 2047.

Pujirahayu, N. I. K. E. N., Ritonga, H. A. L. I. M. A. H. T. U. S. S. A. D. I. Y. A. H., & Uslinawaty, Z. A. K. I. A. H. (2014). Properties and flavonoids content in propolis of some extraction method of raw propolis. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(6), 338-40. quercetin in cancer prevention and management. *Nutrition reviews*, 68(7), 418-428.

Ramiro-Puig, E., Pérez-Cano, F. J., Ramos-Romero, S., Pérez-Berezo, T., Castellote, C., Permanyer, J., ... & Castell, M. (2008). Intestinal immune system of young rats influenced by cocoa-enriched diet. *The Journal of nutritional biochemistry*, 19(8), 555-565.

Rasul, A., Millimouno, F. M., Ali Eltayb, W., Ali, M., Li, J., & Li, X. (2013). Pinocembrin: a novel natural compound with versatile pharmacological and biological activities. *BioMed research international*, 2013.

Reed, K. K., & Wickham, R. (2009, February). Review of the gastrointestinal tract: from macro to micro. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 25, No. 1, pp. 3-14). WB Saunders research international, 2013.

Righi, A. A., Alves, T. R., Negri, G., Marques, L. M., Breyer, H., & Salatino, A. (2011). Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(13), 2363-2370.

Rindi, G., Klimstra, D. S., Abedi-Ardekani, B., Asa, S. L., Bosman, F. T., Brambilla, E., ... & Cree, I. A. (2018). A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology*, 31(12), 1770-1786.

Rivera-Yañez, N., Rodriguez-Canales, M., Nieto-Yañez, O., Jimenez-Estrada, M., Ibarra-Barajas, M., Canales-Martinez, M. M., & Rodriguez-Monroy, M. A. (2018). Hypoglycaemic and antioxidant effects of propolis of Chihuahua in a model of experimental diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.

Rodrigues, D. M., De Souza, M. C., Arruda, C., Pereira, R. A. S., & Bastos, J. K. (2020). The role of *Baccharis dracunculifolia* and its chemical profile on green propolis production by *Apis mellifera*. *Journal of chemical ecology*, 46(2), 150-162.

Rodríguez-Ramiro, I., Ramos, S., Bravo, L., Goya, L., & Martín, M. Á. (2011). Procyanidin B2 and a cocoa polyphenolic extract inhibit acrylamide-induced apoptosis in human Caco-2 cells by preventing oxidative stress and activation of JNK pathway. *The Journal of nutritional biochemistry*, 22(12), 1186-1194.

Rodríguez-Ramiro, I., Ramos, S., López-Oliva, E., Agis-Torres, A., Bravo, L., Goya, L., & Martín, M. A. (2013). Cocoa polyphenols prevent inflammation in the colon of



azoxymethane-treated rats and in TNF- $\alpha$ -stimulated Caco-2 cells. *British journal of nutrition*, 110(2), 206-215.

Romanian Propolis Research, Evidence-Based Complementary and Alternative  
Rzepecka-Stojko, A., Kabała-Dzik, A., Moździerz, A., Kubina, R., Wojtyczka, R. D., Stojko, R., ... & Stojko, J. (2015). Caffeic acid phenethyl ester and ethanol extract of propolis induce the complementary cytotoxic effect on triple-negative breast cancer cell lines. *Molecules*, 20(5), 9242-9262.

Saadatdoust, Z., Pandurangan, A. K., Sadagopan, S. K. A., Esa, N. M., Ismail, A., & Mustafa, M. R. (2015). Dietary cocoa inhibits colitis associated cancer: a crucial involvement of the IL-6/STAT3 pathway. *The Journal of nutritional biochemistry*, 26(12), 1547-1558.

Sahu, B. D., Kumar, J. M., & Sistla, R. (2016). Fisetin, a dietary flavonoid, ameliorates experimental colitis in mice: Relevance of NF- $\kappa$ B signaling. *The Journal of nutritional biochemistry*, 28, 171-182.

Salati, S. A., & Al Kadi, A. (2012). Anal cancer—a review. *International journal of health sciences*, 6(2), 206.

Salem, M. M., Donia, T., Abu-Khudir, R., Ramadan, H., Ali, E. M., & Mohamed, T. M. (2020). Propolis potentiates methotrexate anticancer mechanism and reduces its toxic effects. *Nutrition and cancer*, 72(3), 460-480.

Santos, D.A., Munari, F.M., Moura, S., & Barcellos, T. (2019). Brazilian red propolis extracts: study of chemical composition by ESI-MS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotech. Research and Innov.* 30 : 1-11.

Saufager, F., (2012). Les produits de la ruche et la santé humaine. Conférence donné a la salle Pétrarque de Montpellier. P 12-16.

Sawaya, A. C., Abdelnur, P. V., Eberlin, M. N., Kumazawa, S., Ahn, M. R., Bang, K. S., ... & Afrouzan, H. (2010). Fingerprinting of propolis by easy ambient sonic-spray ionization mass spectrometry. *Talanta*, 81(1-2), 100-108.

- Sawicka, D., Car, H., Borawska, M. H., & Nikliński, J. (2012). The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50(1), 25-37.
- Schnitzler, P., Neuner, A., Nolkemper, S., Zundel, C., Nowack, H., Sensch, K. H., & Reichling, J. (2010). Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytotherapy Research*, 24(S1), S20-S28.
- Segueni, N., Zellagui, A., Moussaoui, F., Lahouel, M., & Rhouati, S. (2016). Flavonoids from Algerian propolis. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S425-S428.
- Seydi, E., Hosseini, S. A., Salimi, A., & Pourahmad, J. (2016). Propolis induce cytotoxicity on cancerous hepatocytes isolated from rat model of hepatocellular carcinoma: Involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting. *PharmaNutrition*, 4(4), 143-150.
- Sforcin, J. M. (2007). Propolis and the immune system: a review. *Journal of ethnopharmacology*, 113(1), 1-14.
- Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy research*, 30(6), 894-905.
- Sforcin, J. M., & Bankova, V. (2011). Propolis: is there a potential for the development of new drugs. *Journal of ethnopharmacology*, 133(2), 253-260.
- Shahinozzaman, M., Obanda, D. N., & Tawata, S. (2021). Chemical composition and pharmacological properties of Macaranga-type Pacific propolis: A review. *Phytotherapy Research*, 35(1), 207-222.
- Shapiro, J., Van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P., ... & CROSS Study Group. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 16(9), 1090-1098.
- Shih, Y. W. (2017). Apigenin Regulates Matrix Metalloproteinase-2/9 And Rho Gtpase Family through FAK Signal to Reduce Breast Cancer MCF-7 Cells Metastasis. *Int J Biotech & Bioeng*, 3(7), 258-267

Shimizu, K., Das, S. K., Hashimoto, T., Sowa, Y., Yoshida, T., Sakai, T., ... & Kanazawa, K. (2005). Artepillin C in Brazilian propolis induces G0/G1 arrest via stimulation of Cip1/p21 expression in human colon cancer cells. *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*, 44(4), 293-299.

Silva-Carvalho, R., Baltazar, F., & Almeida-Aguiar, C. (2015). Propolis: a complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.

Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., ... & Detterbeck, F. C. (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5), e211S-e250S.- Seyfried, T. N., & Shelton, L. M. (2010). Cancer as a metabolic disease. *Nutrition & metabolism*, 7(1), 7.

Skiba, M., Szliszka, E., Kunicka, M., & Krol, W. (2011). Effect of ethanol extract of propolis (EEP) on interleukin 8 release by human gastric adenocarcinoma cells (AGS) infected with *Helicobacter pylori*. *Central-European Journal of Immunology*, 36(2), 65-69.

Soltani, E. K., Mokhnache, K., & Charef, N. (2020). Polyphenol Contents and Antioxidant Activity of Ethanolic and Aqueous Algerian Propolis Extracts (Region of Serdj el ghoul). *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(1), 1-4.

Song, H. M., Park, G. H., Eo, H. J., Lee, J. W., Kim, M. K., Lee, J. R., ... & Jeong, J. B. (2015). Anti-proliferative effect of naringenin through p38-dependent downregulation of cyclin D1 in human colorectal cancer cells. *Biomolecules & therapeutics*, 23(4), 339.

Song, H., Bao, J., Wei, Y., Chen, Y., Mao, X., Li, J., ... & Xue, Y. (2015). Kaempferol inhibits gastric cancer tumor growth: An in vitro and in vivo study. *Oncology reports*, 33(2), 868-874.

Stagos, D., Amoutzias, G. D., Matakos, A., Spyrou, A., Tsatsakis, A. M., & Kouretas, D. (2012). Chemoprevention of liver cancer by plant polyphenols. *Food and Chemical Toxicology*, 50(6), 2155-2170.

Šturm, L., & Ulrich, N. P. (2019). Advances in the propolis chemical composition between 2013 and 2018: A review. *eFood*, 1(1), 24-37.

Sun, S., He, J., Liu, M., Yin, G., & Zhang, X. (2019). A Great Concern Regarding the Authenticity Identification and Quality Control of Chinese Propolis and Brazilian Green Propolis. *J Food Nutr Res*, 7(10), 725-735.

Surh, Y. J., Chun, K. S., Cha, H. H., Han, S. S., Keum, Y. S., Park, K. K., & Lee, S. S. (2001). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- $\kappa$ B activation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 480, 243-268.

Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Polyphenols isolated from propolis augment TRAIL-induced apoptosis in cancer cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

Tang, Q., Ji, F., Guo, J., Wang, J., Li, Y., & Bao, Y. (2016). Directional modification of chrysin for exerting apoptosis and enhancing significantly anti-cancer effects of 10-hydroxy camptothecin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 693-703.

Touaibia, M., & Guay, M. (2011). Natural product total synthesis in the organic laboratory: total synthesis of caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a potent 5-lipoxygenase inhibitor from honeybee hives. *Journal of Chemical Education*, 88(4), 473-475.

Touzani, S., Embaslat, W., Imtara, H., Kmail, A., Kadan, S., Zaid, H., ... & Saad, B. (2019). In vitro evaluation of the potential use of propolis as a multitarget therapeutic product: physicochemical properties, chemical composition, and immunomodulatory, antibacterial, and anticancer properties. *BioMed research international*, 2019.

Turan, I., Demir, S., Misir, S., Kilinc, K., Mentese, A., Aliyazicioglu, Y., & Deger, O. (2015). Cytotoxic effect of Turkish propolis on liver, colon, breast, cervix and prostate cancer cell lines. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(5), 777-782.

Uronis, H. E., & Bendell, J. C. (2007). Anal cancer: an overview. *The Oncologist*, 12(5), 524-534.

Valente, M. J., Baltazar, A. F., Henrique, R., Estevinho, L., & Carvalho, M. (2011). Biological activities of Portuguese propolis: protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1), 86-92.

Valença, I., Morais-Santos, F., Miranda-Gonçalves, V., Ferreira, A.M., Almeida-Aguiar, C., & Baltazar, F. (2013). Portuguese propolis disturbs glycolytic metabolism of human colorectal cancer in vitro. *BMC Complement. Altern. Med.*13, 184

Vargas, A. J., & Burd, R. (2010). Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management. *Nutrition reviews*, 68(7), 418-428.

Vidya Priyadarsini, R., Senthil Murugan, R., Maitreyi, S., Ramalingam, K., Karunagaran, D., & Nagini, S. (2010). The flavonoid quercetin induces cell cycle arrest and mitochondria-mediated apoptosis in human cervical cancer (HeLa) cells through p53 induction and NF-kappaB inhibition. *Eur J Pharmacol* 649, 84-91.

Vit, P., Huq, F., Barth, O. M., Campo, M., Pérez-Pérez, E. M., Tomás-Barberán, F. A., & Santos, E. L. (2015). Use of propolis in cancer research. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 88-109.

Wang, X., Sankarapandian, K., Cheng, Y., Woo, S.O., Kwon, H.W., Perumalsamy, H., & Ahn, Y.J (2016). Relationship between total phenolic contents and biological properties of propolis from 20 different regions in South Korea. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16:65.

Wang, B. D., Yang, Z. Y., Wang, Q., Cai, T. K., & Crewdson, P. (2006). Synthesis, characterization, cytotoxic activities, and DNA-binding properties of the La (III) complex with Naringenin Schiff-base. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(6), 1880-1888.

Watanabe, M. A. E., Amarante, M. K., Conti, B. J., & Sforcin, J. M. (2011). Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(11), 1378-1386.

Wen, M., Wu, J., Luo, H., & Zhang, H. (2012). Galangin induces autophagy through upregulation of p53 in HepG2 cells. *Pharmacology*, 89:247–55.

Wolter, F., Akoglu, B., Clausnitzer, A. & Stein, J. (2001). "Downregulation of the cyclin D1/Cdk4 complex occurs during resveratrol-induced cell cycle arrest in colon cancer cell lines." *J Nutr* 131(8): 2197-203.

Xia, Y., Lian, S., Khoi, P. N., Yoon, H. J., Joo, Y. E., Chay, K. O., ... & Do Jung, Y. (2015). Chrysin inhibits tumor promoter-induced MMP-9 expression by blocking AP-1 via suppression of ERK and JNK pathways in gastric cancer cells. *PloS one*, 10(4), e0124007.

Xu, Z., Jiang, Y., Steed, H., Davidge, S., & Fu, Y. (2010). TGF $\beta$  and EGF synergistically induce a more invasive phenotype of epithelial ovarian cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 401(3), 376-381.

Xuan, H., Li, Z., Yan, H., Sang, Q., Wang, K., He, Q., ... & Hu, F. (2014). Antitumor activity of Chinese propolis in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014.

Yao, J., Wei, C., Wang, J. Y., Zhang, R., Li, Y. X., & Wang, L. S. (2015). Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(21), 6572.

Ying, B., Yang, T., Song, X., Hu, X., Fan, H., Lu, X., Chen, L., Cheng, D., Wang, T., & Liu, D. (2009). Quercetin inhibits IL-1 beta-induced ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cell line A549 through the MAPK pathways. *Molecular biology reports* 36, 1825- 1832.

Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., & Lobaccaro, J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chemistry and physics of lipids*, 207, 214-222

Zhang, Q., Zhao, X. H., & Wang, Z. J. (2009). Cytotoxicity of flavones and flavonols to a human esophageal squamous cell carcinoma cell line (KYSE-510) by induction of G2/M arrest and apoptosis. *Toxicology in vitro*, 23(5), 797-807.

Zhang, Z., Wu, X., Cao, S., Cromie, M., Shen, Y., Feng, Y., ... & Li, L. (2017). Chlorogenic acid ameliorates experimental colitis by promoting growth of Akkermansia in mice. *Nutrients*, 9(7), 677.

Zhou, X. L., Yang, J., Qu, X. J., Meng, J., Miao, R. R., & Cui, S. X. (2019). M10, a Myricetin-3-ObD-lactose sodium salt, prevents ulcerative colitis through inhibiting necroptosis in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1458.

Zulueta, A., Caretti, A., Signorelli, P., & Ghidoni, R. (2015). Resveratrol: A potential challenger against gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(37), 1063.

Zhong, Y., Krisanapun, C., Lee, S. H., Nualsanit, T., Sams, C., Peungvicha, P., & Baek, S. J. (2010). Molecular targets of apigenin in colorectal cancer cells: involvement of p21, NAG-1 and p53. *European Journal of Cancer*, 46(18), 3365-3374.

## Recherche sur l'effet chimiopréventif et antinéoplasique de la propolis et ces constituants sur les cancers digestifs

### Résumé

Les cancers digestifs représentent un important problème de santé publique dans le monde entier par leur fréquence et leur gravité. Ils désignent l'ensemble des tumeurs malignes qui se développent avec comme point de départ le tube digestif l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, le rectum et jusqu'à l'anus. Le domaine du traitement des cancers digestifs a fait de grands progrès au cours des dernières décennies. La chirurgie était la première approche utilisée dans le traitement de ces cancers. Depuis lors, d'autres méthodologies ont été développées et améliorées telles que la radiothérapie, la chimiothérapie, la thérapie ciblée. Malgré la découverte de ces traitements, les composés naturels et leurs composants actifs constituent une source potentielle pour la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques. Le but de ce travail est de faire une recherche sur l'effet chimiopréventif et antinéoplasique de la propolis et de ces constituants sur les cancers digestifs. Il a été constaté que les constituants bioactifs de la propolis pourraient réduire le risque des cancers digestifs par l'empêchement de la formation ou piègent les ROS et la diminution des marqueurs pro-inflammatoires telle que NF-kB TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 et COX-2. De plus, ils peuvent moduler la voie de signalisation de MAPK et inhiber la prolifération et la croissance tumorale. A partir de notre recherche nous pouvons confirmer l'utilité de la propolis comme agent protecteur contre l'évolution des divers cancers digestifs.

**Mots clés :** Cancer digestif, propolis, composés naturels, chimiopréventif, antinéoplasique.

### Abstract :

Digestive cancers represent a major public health problem around the world in terms of their frequency and severity. Designate all malignant tumors that develop from the gastrointestinal tract, esophagus, stomach, small intestine, colon, rectum and up to the anus. The field of digestive cancer treatment has made great strides in recent decades. Surgery was the first approach used in the treatment of these cancers. Since then, other methodologies have been developed and improved such as radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy. Despite the discovery of these treatments, natural compounds and their active components constitute a potential source for the search for new therapeutic molecules. The aim of this work is to carry out research on the chemopreventive and antineoplastic effect of propolis and these constituents on digestive cancers. It has been found that the bioactive constituents of propolis could reduce the risk of digestive cancers by preventing the formation or scavenging of ROS and the decrease of pro-inflammatory markers such as NF-kB TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and COX-2, and may modulate the MAPK signaling pathway and inhibit tumor proliferation and growth. From our research we can confirm the usefulness of propolis as a protective agent against the development of various digestive cancers.

Keywords: Digestive cancer, Propolis, natural compounds, chemopreventive, antineoplastic.

### الملخص :

تمثل سرطانات الجهاز الهضمي مشكلة صحية عامة رئيسية في جميع أنحاء العالم من حيث تواترها وشدتها. يشير إلى جميع الأورام الخبيثة التي تنشأ من الجهاز الهضمي - المريء والمعدة والأمعاء الدقيقة والقولون والمستقيم وحتى فتحة الشرج. لقد خضت سرطانات الجهاز الهضمي خطوات كبيرة في العقود القليلة الماضية. كانت الجراحة هي النهج الأول المستخدم في علاج هذه السرطانات. منذ ذلك الحين، تم تطوير وتحسين منهجيات أخرى مثل العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي والعلاج الموجه. على الرغم من اكتشاف هذه العلاجات، إلا أن المركبات الطبيعية ومكوناتها النشطة تشكل مصدرًا محتملاً للبحث عن جزيئات علاجية جديدة، والهدف من هذا العمل هو إجراء بحث حول التأثير الوقائي الكيميائي ومضاد الأورام للبروبوليس ومكوناتها على سرطانات الجهاز الهضمي. لقد وجدنا أن المكونات النشطة بيولوجيًا للعكبر يمكن أن تقلل من خطر الإصابة بسرطانات الجهاز الهضمي عن طريق منع تكوين أو تنظيف ROS وتقليل العلامات المسببة للالتهابات مثل NF-kB TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  و IL-6 و COX-2. بالإضافة إلى ذلك، يمكنهم تعديل مسار إشارات MAPK ومنع انتشار الورم ونموه. من خلال بحثنا يمكننا تأكيد فائدة البروبوليس كعامل وقائي ضد تطور سرطانات الجهاز الهضمي المختلفة.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الجهاز الهضمي، صمغ النحل، مركبات طبيعية، وقائية كيميائية، ومضادات الأورام