



UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem

Faculté Des Sciences de La Nature et de La Vie

Département de Biologie

UNIVERSITE
Abdelhamid Ibn Badis
MOSTAGANEM

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de
MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : pharmacotoxicologie

Par

KADA Radjaa

&

KHECHAI Hassiba

Thème :

Etude histologique de l'effet antidiabétique de la propolis
-Etude in vivo-

Soutenue le 19/06/2023 devant le jury composé de :

Président	AIT SAADA Djamel	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	DJEBLI Noureddine	Professeur	Université de Mostaganem
Examineur	DOUCHEN Salima	MCA	Université de Mostaganem

Année universitaire : 2022/2023

Remerciements

◆ *Cet accomplissement représente pour nous le fruit d'un travail acharné. Nous souhaitons tout d'abord remercier le Créateur de l'univers, Allah, pour nous avoir dotés de l'intelligence, de la santé et de la persévérance nécessaires pour mener à bien cette année d'étude.*

◆ *Aux membres du jury pour monsieur le président AIT SAADA et l'examinatrice madame DUICHEN pour leurs temps, leurs expertises et leurs contributions à l'évaluation de notre travail. Nous vous sommes très reconnaissants de votre présence.*

◆ *A Monsieur Djebli Noureddine, professeur au département de Biologie, de l'université de Mostaganem, pour avoir accepté de superviser notre travail de recherche. On est profondément reconnaissant pour vos conseils éclairés, votre soutien inconditionnel et votre patience tout au long de notre parcours. Vos connaissances et votre expertise ont été précieuses pour l'avancement de notre travail, et on a particulièrement apprécié votre disponibilité et votre bienveillance. Nous sommes honoré d'avoir eu la chance de travailler sous votre direction. on vous remercie infiniment pour tout ce que vous avez fait pour nous comme on vous prie d'agréer l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect le plus sincère.*

◆ *On voudrait exprimer notre profonde reconnaissance à Nadjet pour son soutien constant, ses commentaires constructifs, son expérience et ses précieux conseils qui ont grandement contribué à La qualité de notre travail. On a apprécié t'as disponibilité pour répondre à toutes nos questions et préoccupations, ainsi que l'opportunité de travailler avec toi et d'apprendre de ton expérience. Merci beaucoup chère sœur pour ton aide.*

◆ *Et pour finir, Nous tenons à exprimer notre appréciation chaleureuse envers toutes les personnes qui ont joué un rôle dans la réalisation de ce travail.*

Dédicace

Avec une profonde affection et une sincérité absolue, je dédie humblement ce travail.

A ma chère maman :

M : Modèle, A: attentive, M: Merveilleuse, A: Apaisante, N: Naturelle

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

A mon cher papa :

P : Pilier, A : Attentif, P : Paix, A : Ami

Qui a toujours été mon roc et ma source d'inspiration. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour votre amour et votre soutien indéfectibles. Cette réussite est la vôtre autant que la mienne

À ma grande sœur et mon petit frère :

Mes compagnons de vie, mes confidents et mes meilleurs amis, merci pour votre présence, votre soutien et votre amour inconditionnel. Que Dieu vous bénisse, vous protège et vous comble de bonheur, de santé et de longue vie

À mes merveilleuses copines Nadjet, Zahra, Amani et Imen

Qui ont rendu mon parcours académique plus agréable et plus supportable. Votre amitié, votre soutien et votre joie de vivre ont été des éléments clés de ma réussite.

À mon binôme

Qui a été une partenaire de choix dans cette aventure académique. Ta persévérance, ta rigueur et ta collaboration ont été essentielles à la réussite de ce projet

Kada Radjaa

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier Allah le tout Puissant de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail que je dédie:

A mes très chers parents

Qui m'ont toujours poussé pour le mieux, ils ont été une source de force et de motivation sans eux je ne l'aurais certainement pas fait, ce travail est donc l'aboutissement de leurs soutiens, leurs sacrifices et leurs prières qui m'ont donné la force de continuer et d'avancer tout le long de mon parcours. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent à me donner, je serais toujours reconnaissante de tout ce que m'avez appris et je vous promets que je resterai toujours votre fierté. Que dieu leur bénisse une longue vie et bonne santé.

A mes chers grands-parents, qui m'ont toujours encouragé. Que dieu vous procure longue vie et beaucoup de santé.

A mes chères tantes, pour leurs encouragements, leurs conseils et leurs amours. Merci de m'avoir toujours soutenu, qu'ALLAH vous bénisse.

A mes très chers frères et ma soeur, pour leurs amours, encouragements permanents et leurs soutiens éternels, je vous souhaite beaucoup de réussite dans votre vie.

A mon binôme, pour ses efforts qui ont permis la réussite de ce travail, mes vœux de succès et de réussite .

A tous les membres de l'école Nadjah , merci pour votre soutien.

A tous ceux qui nous ont soutenu, par leurs aides, leurs présences et leurs conseils.

A toute ma famille et à tous ceux que j'aime.

Mon plus grand souhait est que vous soyez fiers de moi.

KHECHAI Hassiba

ملخص

السكري هو مرض يتميز بفرط نسبة السكر في الدم بشكل مزمن. تقدم الطب التقليدي علاجات بديلة مثل المنتجات الطبيعية التي تمثل اليوم مصدرًا لا يمكن الاستغناء عنه لاكتشاف جزيئات علاجية جديدة، وتُعرض لخصائصها الوقائية أو العلاجية تجاه مختلف الأمراض. في هذا السياق، نحن مهتمون بدراسة خلاصة العكبر، وهي لبنة نباتية لها عدة فوائد علاجية. الهدف من هذه الدراسة داخل الجسم هو تقييم التأثير المضاد للسكري للعكبر. تم توليد السكري بواسطة حقن وريديه واحدة (IP) بالإستربتوزوتوسين (STZ) بجرعة 60 مجم/ كغ لجميع مجموعات التجربة باستثناء المجموعة الضابطة (T). تلقى جميع الفئران علاجًا بجرعتين من العكبر 150 مغ / كغ (Tr D1) ، 300 مغ/ كغ (Tr D2) والجليبنكلاميد بالتزقيم داخل المعدة بجرعة 5 ملغ / كغ لمدة 21 يومًا. تم دراسة المعلمات البيولوجية طوال فترة التجربة بما في ذلك الوزن واستهلاك الماء ومستويات الجلوكوز في الدم. كما درست المعلمات النسيجية بعد التضحية. بعد توليد السكري ، لاحظ زيادة ملحوظة في مستويات الجلوكوز في الدم في جميع الفئران المصابة بالسكري (D) مقارنة بالفئران الضابطة (T). مع ذلك ، لوحظ تحسن في مستويات الجلوكوز في الدم أثناء وبعد العلاج في الفئران المصابة بالسكري والمعالجة بالعكبر بجرعة 150 مغ / كغ (Tr D1) و 300 مغ / كغ (Tr D2) مقارنة بالفئران المصابة بالسكري (D). وأظهر الفحص النسيجي لأنسجة البنكرياس في الفئران المصابة بالسكري والمعالجة بالعكبر بجرعة 150 مغ / كغ (Tr D1) و 300 مغ / كغ (Tr D2) ، مظهرًا مجهريًا يشبه بشكل كبير الوضع الفيزيولوجي للفئران الضابطة (T) ومن ناحية أخرى ، أظهرت الجرذان المصابة بالسكري مظهرًا غير منتظم مع انخفاض في حجم وعدد جزر لانجرهانز. أظهر الفحص النسيجي لأنسجة الكبد بأن لجميع الجرذان المصابة بالسكري التي تم علاجها خلايا الكبد والشرابين الكبدية الطبيعية بدون التسرب القروي أو الحوشة-القروية. و أظهرت الهيستولوجيا لأنسجة الكلية في جميع مجموعات التجربة البرانكيما الكلوية الطبيعية.

إن هذا البحث يوضح أن خلاصة العكبر تظهر نشاطًا مضادًا للسكري في ظل شروط هذه الدراسة.

كلمات مفاتيحية : العكبر - الستربتوزوتوسين - السكري - مستوى السكر في الدم -الجرذان – جليبنكلاميد.

Résumé

Le diabète est une maladie qui se caractérise par une hyperglycémie chronique, c'est-à-dire un taux de glucose très élevé dans le sang. La médecine traditionnelle offre des remèdes alternatifs tel que les produits naturels qui représentent aujourd'hui une source indispensable pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques, elles sont présentées pour leurs propriétés préventives ou curatives à l'égard de différentes pathologies. Dans ce contexte nous sommes intéressés à l'étude de l'extrait de propolis qui est une résine végétale aux nombreuses vertus thérapeutiques. L'objectif de cette étude *in vivo* est d'évaluer l'effet antidiabétique de propolis. L'induction du diabète a été provoquée par une injection intrapéritonéale (IP) unique de la streptozotocine (STZ) à 60 mg/kg pour tous les lots d'expérimentation sauf le lot témoin (T). Une semaine après les rats ont reçu un traitement avec deux doses de propolis (Tr D1= 150 mg/kg, Tr D2= 300 mg/kg) et le standard glibenclamid à 5mg/kg par gavage intra gastrique pendant 21 jours. Des paramètres biologiques ont été étudiés durant tout le long de l'expérimentation incluant : l'évolution pondérale, la consommation d'eau et la glycémie. Des paramètres histologiques après le sacrifice. Après l'induction du diabète, une augmentation remarquable du taux de glycémie chez tous les rats diabétiques (T) par rapport aux rats témoins (T). Cependant une amélioration de la glycémie a été observée durant et après le traitement chez les rats diabétiques traités par la propolis à 150 mg/kg (Tr D1) et à 300mg/kg (Tr D2) comparativement aux rats diabétiques (D). Ces observations sont semblables avec l'étude histologique du tissu pancréatique chez les rats diabétiques traités par la propolis à 150 mg/kg (Tr D1) et à 300 mg/kg (Tr D2) qui révèle un aspect microscopique presque similaire à l'état physiologique des rats témoins (T). Contrairement aux rats diabétiques qui démontrent un aspect irrégulier avec une réduction de la taille et du nombre des îlots de Langerhans. L'examen histologique du tissu hépatique a montré un aspect similaire chez tous les rats diabétiques traités avec des hépatocytes et des sinusoides hépatiques normales en absence d'infiltration leucocytaire portale ou péri-portal. L'histologie du tissu rénal chez les lots d'expérimentation montre un parenchyme rénal normal.

Cette recherche montre que l'extrait de propolis présente une activité antidiabétique sous les conditions de la présente étude.

Mots clés : propolis, streptozotocine, diabète, glycémie, rats, étude histologique, glibenclamid.

Abstract

Diabetes is a disease characterized by chronic hyperglycemia, which means a very high glucose level in the blood. Traditional medicine offers alternative remedies such as natural products, which today represent an indispensable source for the discovery of new therapeutic molecules, presented for their preventive or curative properties towards various pathologies. In this context, we are interested in the study of propolis extract, a plant resin with numerous therapeutic virtues. The aim of this *in vivo* study is to evaluate the antidiabetic effect of propolis. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection (IP) of streptozotocin (STZ) at 60 mg/kg for all experimental groups except the control group (T). One week after, rats were treated with two doses of propolis (Tr D1 = 150 mg/kg, Tr D2 = 300 mg/kg) and glibenclamide at 5mg/kg by intragastric gavage for 21 days. Biological parameters were studied throughout the experiment, including weight, water consumption, and blood glucose levels. Histological parameters were also studied after sacrifice. After diabetes induction, a remarkable increase in blood glucose levels was observed in all diabetic rats (D) compared to control rats (T). However, an improvement in blood glucose levels was observed during and after treatment in diabetic rats treated with propolis at 150 mg/kg (Tr D1) and 300 mg/kg (Tr D2) compared to diabetic rats (D). These observations were confirmed by the histological examination of pancreatic tissue in diabetic rats treated with propolis at 150 mg/kg (Tr D1) and 300 mg/kg (Tr D2), revealing almost the same microscopic appearance as in control rats (T). Conversely, diabetic rats demonstrated an irregular aspect with a reduction in the size and number of Langerhans islets. Histological examination of liver tissue showed a similar aspect in all diabetic rats treated with normal hepatocytes and hepatic sinusoids in absence of portal or periportal leukocyte infiltration. The histology of renal tissue in all experimental groups showed normal renal parenchyma.

This research shows that the propolis extract presents antidiabetic activity under the conditions of the present study.

Keywords: propolis, streptozotocin, diabetes, blood glucose, Rats, histological study, glibenclamide.

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale

1^{ère} Partie : Analyse Bibliographique

Chapitre I : Diabète et traitement

1. Introduction :.....	1
2. Définition du diabète :	1
3. Epidémiologie :.....	2
3.1. Mortalité et morbidité :.....	2
3.2. Dans le monde :	2
3.3. En Algérie :.....	2
4. Classification du diabète :.....	3
4.1. Le diabète de type 1 :.....	3
4.2. Le diabète de type 2 :.....	3
4.3. Le diabète gestationnel :.....	4
5. Insuline :.....	5
5.1. La sécrétion de l'insuline :	5
6. Physiopathologie :.....	6
6.1. Diabète de type 1 :.....	6
6.1.1. Facteurs génétiques :.....	6
6.1.2. Facteur environnementaux :.....	6
6.2. Diabète Type 2 :	7
7. Complications :.....	8

7.1.	Complications aiguës	8
7.2.	Complications chroniques	9
8.	Traitement du diabète	11
8.1.	Traitement Non médicamenteux	11
8.1.1.	Diabète type I	11
8.1.2.	Diabète Type 2	11
8.1.3.	L'activité physique	11
8.2.	Traitement médicamenteux	11
8.2.1.	L'insulinothérapie	11
8.2.2.	Les antidiabétiques oraux	12
8.2.2.1.	Les insulino-sensibilisateurs	12
8.2.2.2.	Insulinosecreteurs	13
8.2.2.3.	Les médicaments inhibiteurs des alpha-glucosidases	13
8.2.2.4.	Les inhibiteurs de Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2)	13
9.	Traitement phytothérapeutique	14
9.1.	Phytothérapie traditionnelle	14
9.2.	Phytothérapie clinique	14
10.	Les plantes phytothérapeutiques	14
11.	Quelques plantes antidiabétiques	14
11.1.	Les plantes antidiabétiques dans le monde	15
11.2.	Les plantes antidiabétiques en Algérie	17

CHapitre II: Propolis

1.	Introduction.....	21
2.	Définition de la propolis	21
3.	Les propriétés physico-chimiques de la propolis	22
3.1.	La couleur	22

3.2.	La saveur	23
3.3.	L'odeur	23
3.4.	La consistance	23
3.5.	La solubilité	23
3.6.	La densité	23
4.	Origine de la propolis	23
4.1.	Origine végétale	24
4.2.	Origine animal	24
4.3.	Matières secondaires	24
5.	Composition chimique	24
6.	La récolte de la propolis	26
6.1.	La récolte par l'apiculteur	26
6.1.1.	Par raclage et grattage	27
6.1.2.	Par l'utilisation de grille à propolis	27
6.2.	La récolte par l'abeille	28
7.	Transformation de la propolis	29
8.	Méthodes d'extraction de la propolis	29
8.1.	Extraction alcoolique	29
8.2.	Extraction à l'eau	29
8.3.	Macération dans l'huile	29
8.4.	Extraction au CO2 supercritique	30
9.	Les propriétés thérapeutiques de la propolis	30
9.1.	Activité antibactérienne	30
9.2.	Activité antioxydante	30
9.3.	Acitivité anti-inflammatoire	31
9.4.	Activité antivirale	31
9.5.	Activité antifongique	32

9.6.	Activité antiparasitaire	32
9.7.	Activité antimicrobienne	32
9.8.	Activité antitumorale	32
9.9.	Activité immunomodulatrice	33
9.10.	Activité antidiabétique	33
9.11.	Autres propriétés thérapeutiques de la propolis	33

2^{ème} partie: Etude expérimentale

Matériels et méthodes

1.	Objectif	35
2.	La propolis	35
3.	Matériel animal	35
4.	Test de toxicité	35
4.1.	Principe	35
4.2.	Protocole	35
5.	Induction du diabète	36
6.	Traitement	37
6.1.	Préparation des solutions	38
7.	Répartition des lots d'expérimentation	39
8.	Paramètres étudiés	40
8.1.	Evolution pondérale	40
8.2.	Consommation d'eau	40
8.3.	La glycémie	40
9.	Etude histologique	41

Résultats et discussion

1.	Test de toxicité	43
----	------------------------	----

2. Les paramètres biologiques étudiés	43
2.1. Evolution pondérale	43
2.2. consommation de la solution	46
2.3. Glycémie	49
3. Etude histologique	53
3.1. Histologie du tissu pancréatique	53
3.2. Histologie du tissu hépatique	55
3.3. Histologie du tissu rénal	57
Discussion	59
Conclusion et perspectives	63
Références bibliographiques	
Annexes	

Liste des figures

Figure 1 : anatomie générale du Pancréas (Cacace JE et Mazza G, 2002).....	3
Figure 2 : la structure d'insuline (Buysschaert, 2012).....	5
Figure 3 : physiopathologie du diabète de type 2.....	7
Figure 4 : schéma illustratif des complications dégénératives du diabète (Grillot DS, 2019).....	10
Figure 5 : propolis brute (Castaldo et Capasso, 2002).....	22
Figure 6 : la propolis brune (Tosi et al., 2006).....	22
Figure 7 : la propolis rouge (Tosi et al., 2006).....	22
Figure 8 : la propolis verte (Tosi et al., 2006).....	22
Figure 9 : récolte de la propolis par grattage des cadres(Amigou, 2016).....	27
Figure 10 : Récolte de la propolis par l'utilisation d'une grille en plastique (Amigou, 2016).....	28
Figure 11 : la récolte de la propolis par l'abeille (Françoise ,2012).....	29
Figure 12 : injection intra-péritonéale de la streptozotocine(STZ).....	36
Figure 13 : prise journalière de la solution par gavage intra-gastrique.....	37
Figure 14 A : glibenclamide 5mg/kg.....	38
Figure 14 B : propolis 6,77%.....	38
Figure 15 : répartition des lots d'expérimentation.....	39
Figure 16 : glucomètre Vital Chek.....	40
Figure 17 : évolution pondérale avant l'induction du diabète.....	44
Figure 18 : évolution pondérale après l'induction du diabète et avant le traitement.....	45
Figure 19 : évolution pondérale pendant le traitement.....	46
Figure 20 : consommation de la solution avant l'induction du diabète.....	47

Figure 21 : consommation de la solution après l'induction du diabète et avant le traitement.....	47
Figure 22 : consommation de la solution moyenne après l'induction du diabète et durant le traitement.....	48
Figure 23 : consommation de la solution moyenne après l'induction du diabète et durant le traitement.....	49
Figure 24 : le taux de glucose après l'induction du diabète t avant le traitement.....	50
Figure 25 : le taux de glucose moyen après l'induction du diabète et durant le traitement.....	51
Figure 26 : le taux de glucose moyen après l'induction du diabète et après le traitement.....	52
Figure 27 : coupes histologiques du tissu pancréatique.....	54
Figure 28 : coupes histologiques du tissu hépatique.....	56
Figure 29 : coupes histologiques du tissu rénal.....	58

Liste des tableaux

Tableau 1 : caractéristiques des diabètes de type1 et de type2 (Bazi Awa, 2021).	6
Tableau 2 : ces Familles des plantes possédant une activité antidiabétique.....	19
Tableau 3 : les plantes antidiabétiques les plus utilisées traditionnellement.....	20,21
Tableau 4 : plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans le nord-ouest et le sud-ouest d'Algérie.....	22,23,24
Tableau 5 : les différents constituants de la propolis.....	32
Tableau 6 : les étapes de l'étude histologique.....	49,50
Tableau 7 : résultat du test de toxicité de l'extrait de propolis à 150 et 300 mg/kg au cours de 14 jours d'observation	52

Liste des abréviations

- **FID** : fédération internationale du diabète
- **OMS** : l'Organisation mondiale de la santé
- **Covid-19** : coronavirus Disease 2019
- **MENA** : moyen-Orient et Afrique du Nord
- **GLUT2** : glucose transporteur 2
- **INS** : sécrétion insuffisante d'insuline
- **AG** : acides gras
- **HHNC** : hyperglycémique hyperosmolaire
- **GIUT4** : transporteurs de glucose 4
- **DPP-4** : dipeptidyl peptidase-4
- **HDL** : high Density Lipoprotein
- **SGLT2** : sodium-Glucose Cotransporter-2
- **AMPK** : adenosine monophosphate-activated protein kinase
- **PPAR** : peroxisome Proliferator-Activated Receptor
- **CAPE** : caffeic acid phenethyl estern (L'ester Phényléthylque de l'acide Caféique)
- **Na** : sodium
- **Mg** : magnésium
- **Cu** : cuivre
- **Ca** : calcium
- **Zn** : zinc
- **Fe** : fer
- **K** : potassium
- **FAO** : l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture.
- **CO2** : dioxyde de carbone
- **TECA** : la Thérapie d'Etayage Cognitif et Affectif/ Technologies and Practices for Small Agricultural Producers.
- **H2O2** : eau oxygénée.
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **NO** : oxyde Nitrique.
- **NADPH** : nicotinamide adénine di nucléotide phosphate.
- **ARN**: acide ribonucléique de transfert.

- **TNF- α** : cytokine pro-inflammatoires, Tumor Necrosis Factor- α .
- **IL-6** : interleukine-6.
- **IL-8** : interleukine-8.
- **les lymphocytes CD4 et CD8** : lymphocytes porteurs du marqueur membranaire CD4 et CD8.
- **OCDE** : l'Organisation de coopération et de développement économiques.
- **STZ** : streptozotocine.
- **IP** : injection intra péritonéale.
- **T** : témoin.
- **D** : diabétique.
- **Tr D1** : traité par la propolis à dose de 150mg/kg.
- **Tr D2** : traité par la propolis à dose de 300mg/kg.
- **Tr STD** : traité par le standard.

*Introduction
générale*

Le diabète est un trouble métabolique caractérisé par une élévation anormale de la glycémie (taux de sucre dans le sang). Cela peut être dû à une production insuffisante d'insuline par le pancréas ou à une résistance des cellules à l'insuline. Les symptômes courants du diabète comprennent une soif excessive, une miction fréquente, une fatigue et une vision floue. Le diabète peut entraîner de graves complications de santé s'il n'est pas bien contrôlé.

L'augmentation rapide des troubles métaboliques liés au métabolisme des glucides peut être illustrée par le diabète sucré, qui est très répandu. Selon des estimations, environ 463 millions d'adultes étaient atteints de cette maladie à l'échelle mondiale en 2019, et ce nombre devrait augmenter pour atteindre 700 millions d'ici 2045 (**Saeedi et al. 2019**).

Des recherches sont menées pour étudier les propriétés antidiabétiques et les activités hypoglycémiantes des plantes médicinales et des produits naturels à savoir des produits apicoles utilisés traditionnellement. L'objectif de ces travaux est de découvrir de nouveaux remèdes naturels qui sont plus efficaces, moins toxiques et ont moins d'effets secondaires. Cependant, ce domaine est largement inexploré en Algérie. (**Aga et al. 1994**).

En Algérie, ainsi que dans d'autres pays en voie de développement du Maghreb, la médecine traditionnelle est largement utilisée pour traiter le diabète sucré. Plusieurs remèdes à base de plantes sont recommandés, notamment le *Ficus Carica*, le *Citrullus colocynthis* L, l'*Ajuga iva* L et la propolis.

La propolis est une substance résineuse complexe que les abeilles recueillent à partir de bourgeons et d'exsudats de plantes voisines de leurs ruches. Elle est composée de résines, de sève, d'écorce et de matières produites par les abeilles, et s'accumule dans les ruches. La composition chimique de la propolis varie en fonction de la flore de la région où elle est récoltée (**Aga et al. 1994**).

La propolis est composée d'au moins 200 substances différentes qui ont été identifiées dans divers échantillons. Parmi ces composés, on retrouve des acides gras, des esters gras et phénoliques, des esters phénoliques substitués, des flavonoïdes (comme les flavones, flavanones, flavonols et dihydroflavonols), des chalcones, des terpènes, des stéroïdes, des aldéhydes aromatiques, ainsi que des alcools et des dérivés de sesquiterpènes, de naphthalène et de stilbènes (**Bankova et al., 1995**).

Comme elle est couramment utilisée dans les produits alimentaires et les préparations pharmaceutiques pour promouvoir la santé humaine (**Havsteen et al.,1983**). Elle est également ajoutée aux boissons dans le but de maintenir ou d'améliorer la santé (**Marcucci et al.,1965**).

Notre étude vise à évaluer les effets antidiabétiques de la propolis sur plusieurs paramètres biologiques et histologiques chez des rats diabétiques induits par la streptozotocine, traités avec des solutions de propolis. Cette étude a été répartie en deux parties distinctes. La première partie consistera en une revue de la littérature abordant deux chapitres : diabète et traitement, la propolis. La seconde partie de l'étude présente les résultats de l'expérience et les discute afin de parvenir à une conclusion générale.

Première Partie :
Analyse Bibliographique

Chapitre I :
Diabète et traitement

1. Introduction :

Le pancréas est un organe abdominal situé derrière l'estomac et composé de trois parties distinctes : la tête, le corps et la queue. Il s'agit d'une glande mixte, ou amphicrine, qui remplit deux fonctions principales. D'une part, son tissu exocrine sécrète le suc pancréatique, riche en pro-enzymes, pour faciliter la digestion. D'autre part, son tissu endocrine libère des hormones essentielles au métabolisme cellulaire, notamment celui des glucides, dans la circulation systémique. (N'Guessan K, Kadja B, Zirihig, et al, 2009). Il existe quatre types de cellules dans les îlots de Langerhans : les cellules α , β , γ et δ , qui ne sont pas réparties uniformément. Les cellules β sont majoritaires, représentant environ 75% des cellules. Ces cellules sont responsables de la sécrétion de plusieurs hormones, dont l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique (Mau JL, Tsai SY, et al, 2005). (Fig1)

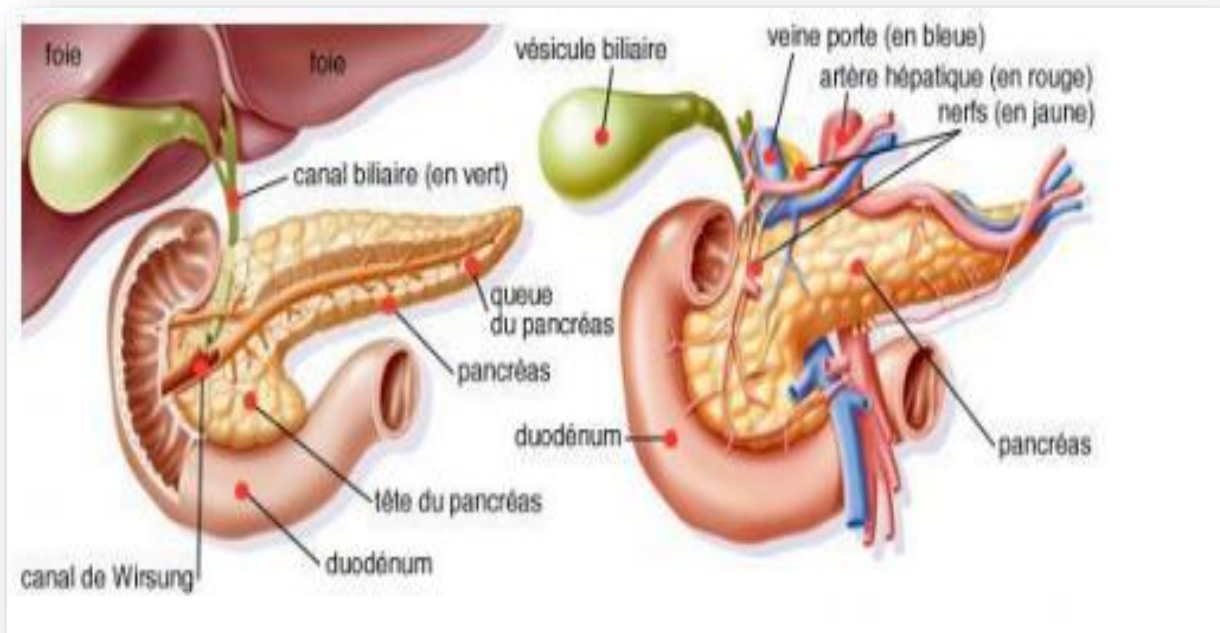


Figure 1: anatomie générale du Pancréas (Cacace JE et Mazza G,2002)

2. Définition du diabète :

Le diagnostic du diabète repose sur la détection d'une hyperglycémie chronique, qui se caractérise par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l et un seuil glycémique à risque de micro angiopathie, notamment de rétinopathie (Grimaldi, 2000). Ce trouble métabolique est associé à une insuffisance de la sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux (Fagot et al, 2010). Le diabète se divise en deux types distincts : le diabète insipide, une maladie rare qui touche principalement les hommes et qui est causée par un problème de reconnaissance ou de sécrétion de la vasopressine (Pablo Saborio ; Gary A. Tipton ; James C.M. Chan,

2000), et le diabète sucré, qui se manifeste par une glycémie élevée (supérieure à 1,26 g/L de sang). (OMS, 2013).

3. Epidémiologie :

Le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde ne cesse de croître, touchant toutes les tranches d'âge et tous les sexes, avec des taux de prévalence variant d'un pays à l'autre et d'une région ethnique à l'autre (**Sahnineet Yahiaoui, 2018**). Les statistiques présentées dans ce texte sont issues des études et des enquêtes menées par des entités de renommée mondiale tels que la Fédération internationale du diabète (FID) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (**Ferdjellah et Ghemari, 2013**).

3.1. Mortalité et morbidité :

Le diabète représente un enjeu de santé publique majeur dans le monde, bien que son impact varie selon les régions. En 2021, environ 6,7 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans sont décédés des suites du diabète ou de ses complications, ce qui correspond à 12,2 % des décès toutes causes confondues dans ce groupe d'âge, en excluant les risques de mortalité liés à la pandémie de COVID-19. De plus, un tiers (32,6 %) des décès liés au diabète surviennent chez les personnes en âge de travailler (moins de 60 ans), représentant ainsi 11,8 % de l'ensemble des décès dans le monde chez les moins de 60 ans (**IDF Diabetes Atlas, 2021**).

3.2. Dans le monde :

Environ 10 à 15% des personnes atteintes de diabète sont touchées par le diabète de type 1, ce qui en fait une minorité de la population totale atteinte de diabète. Cependant, l'incidence de cette forme de diabète ne cesse d'augmenter dans les pays riches comme dans les pays pauvres, en particulier chez les jeunes. Le diabète de type 2, qui affecte principalement la population adulte mais peut survenir à tout âge, représente 85 à 95% de tous les cas de diabète dans le monde. Ce type de diabète est devenu un sérieux problème de santé publique (OMS, 2016). En 2014, il y avait environ 422 millions de personnes atteintes de diabète dans le monde, selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), et ce nombre devrait atteindre les 552 millions en 2030 (**Sahnine et Yahiaoui, 2018**).

3.3. En Algérie :

L'Algérie est l'un des 21 pays et territoires de la région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord) où le nombre de personnes atteintes de diabète s'élève à 55 millions, chiffre qui pourrait atteindre 108 millions d'ici 2045. (**ADEDAPO AA, MOGBOJURI OM, EMIKPE BO. 2009**). En 2019, la prévalence du diabète en Algérie, calculée en pourcentage de la population

âgée de 20 à 79 ans, était de 6,7 %, soit une baisse par rapport au taux précédent de 8,5 % enregistré en décembre 2010, selon la collection d'indicateurs de développement de la Banque mondiale (AISSOU, K ; Boudjelal. Z, 2017).

4. Classification du diabète :

4.1. Le diabète de type 1 : est caractérisé par une insuffisance de production d'insuline et ne peut actuellement être évité. Parmi les symptômes courants, on peut citer une augmentation de la miction (polyurie), une soif intense (polydipsie), une faim constante, une perte de poids, des troubles visuels et une fatigue. Ces symptômes peuvent survenir de manière soudaine et le diabète peut entraîner une maladie aiguë

4.2. Le diabète de type 2 : est causé par une utilisation inadéquate de l'insuline par le corps, représentant 90% des cas de diabète dans le monde et étant largement évitable. Bien que les symptômes puissent être similaires à ceux du diabète de type 1, ils sont souvent moins sévères. Par conséquent, la maladie peut être diagnostiquée plusieurs années après son apparition, lorsque les complications sont déjà installées. Autrefois considéré comme une maladie touchant principalement les personnes de plus de 40 ans, le diabète de type 2 est maintenant en forte augmentation chez tous les groupes d'âge, y compris chez les adolescents et les enfants. (OMS, 2013).

Le tableau suivant représente les différents types de diabète 1 et 2.

Tableau 1: caractéristiques des diabètes de type1 et de type2 (Bazi Awa, 2021).

	Type I	Type II
Antécédents familiaux du même type	Rares	Fréquents
Age de la survenue	Plutôt avant 35ans	Plutôt après 35ans
Début	Rapide ou explosif	Lent et insidieux
Facteur déclenchant	Souvent présent	Souvent présent
Symptomatologie	Bruyante	Pauvre ou absente
Poids	Normal ou amaigrissement	Obésité ou surcharge adipeuse abdominale
Hyperglycémie ou diagnostic	Majeur > 3g/l	Souvent < 2g/l
Cétose	Présent le plus souvent	Absent le plus souvent
Complication dégénérative au moment du diagnostic	Absente	Présente dans 50% des cas
Causes principales de mortalité	Insuffisance rénale	Maladies cardiovasculaires

4.3. Le diabète gestationnel :

La prévalence de cette affection varie de 3 à 20 % chez les femmes enceintes qui ne présentent pas de diabète avant la grossesse. Toutefois, il existe un risque accru de développer un diabète de type 2 au cours des années suivantes. (OMS. 2021)

1.1. Autre Types de diabète : d'autres types de diabète existent, bien qu'ils soient peu fréquents. Ils incluent les diabètes iatrogènes, qui sont causés par l'utilisation de certains médicaments tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs, ainsi que les diabètes qui sont causés par des dommages au pancréas endocrine, comme l'hémochromatose et la mucoviscidose. D'autres types de diabète sont le diabète génétique monogénique, le diabète rarissime du glucagon, le diabète causé par une inhibition fonctionnelle de la sécrétion

d'insuline (comme l'hypokaliémie et le somatostinome), le diabète causé par une insulino-résistance secondaire (comme dans le cas de l'hypercorticisme, de l'acromégalie et de l'hyperthyroïdie) et le diabète causé par un défaut génétique de l'action de l'insuline (**Marjorie Murphy Cowan, 1999**).

5. Insuline :

L'insuline est une hormone polypeptidique composée de 51 acides aminés, qui se disposent en deux chaînes distinctes. La chaîne A contient 21 résidus d'acides aminés, tandis que la chaîne B en contient 30. Ces deux chaînes sont reliées par des liaisons disulfures de résidus cystéine, comme le montre la **fig 2**(**Vargas et Sepulveda, 2019**).

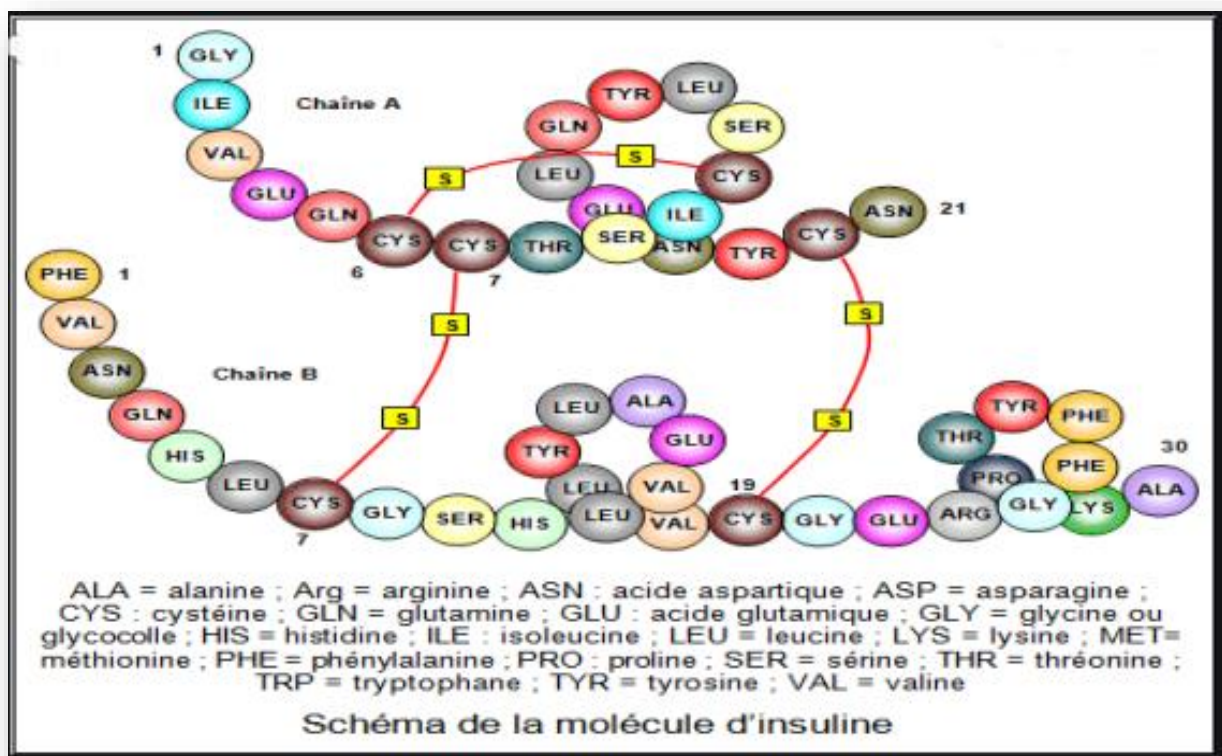


Figure 2 : la structure d'insuline (**Buyschaert, 2012**).

5.1. La sécrétion de l'insuline :

Lorsque le glucose est présent, il est transporté à l'intérieur des cellules β via le glucose transporteur 2 (GLUT2), un transporteur spécifique du glucose. La concentration intracellulaire de glucose est en équilibre avec la concentration extracellulaire car le GLUT2 permet un passage proportionnel au niveau de la concentration. À l'intérieur de la cellule β , le glucose est phosphorylé rapidement en glucose-6-phosphate grâce à la glucokinase (**Magnan et Ktorza, 2005**). Ensuite, le glucose-6-phosphate est principalement utilisé pour la glycolyse et la respiration oxydative, ce qui produit de l'ATP. L'ATP ainsi produit inactive les canaux

K⁺/ATP, ce qui provoque une dépolarisation membranaire et l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Ceci entraîne une élévation de la concentration intracytosolique en calcium, qui à son tour induit l'exocytose des vésicules contenant l'insuline (Malaisse et al. 1985).

6. Physiopathologie :

6.1. Diabète de type 1 :

Le diabète de type 1, également connu sous le nom de diabète « insulino-dépendant », est causé par une destruction auto-immune des cellules β qui sécrètent l'insuline. L'hyperglycémie se développe lorsque seulement 10 à 20 % de ces cellules restent en fonction. Ce processus auto-immun, appelé « insulite » pancréatique, se déroule sur une période de plusieurs années (5 à 10 ans, voire plus) avant l'apparition du diabète. Ce processus auto-immun est le résultat d'une réaction qui survient sur un terrain de susceptibilité génétique et qui peut être détectée avant l'apparition de l'hyperglycémie grâce à des tests sanguins d'auto-anticorps. La susceptibilité génétique au diabète de type 1 est liée à l'interaction d'au moins 10 gènes différents (M. Idrissa BOUARE, 2022).

Il est possible qu'il y ait une prédisposition individuelle à développer un diabète insulino-dépendant, mais la manifestation clinique de cette maladie peut être influencée par un ou plusieurs facteurs environnementaux.

6.1.1. Facteurs génétiques :

La transmission du DT1 ne suit pas un modèle mendélien simple, car la maladie est multigénique, résultant de l'effet combiné de plusieurs gènes qui ont individuellement un impact faible. Ces gènes interagissent également avec des facteurs non génétiques pour déterminer l'apparition de la maladie (Dubois-Laforgue, 2007).

6.1.2. Facteurs environnementaux :

Le diabète de type 1 ne peut être entièrement attribué à une prédisposition génétique. Des preuves indirectes suggèrent que l'environnement peut également jouer un rôle dans la physiopathologie du DT1 chez l'homme (Rodier, 2001)

a- agents infectieux :

Il a été suggéré depuis longtemps que les agents infectieux, en particulier les virus, peuvent déclencher ou amplifier la réponse auto-immune qui mène au diabète de type 1 (Dubois-Laforgue, 2007).

b-Facteurs immunitaires :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui résulte de la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans par des cellules T (Bouhouche, 2014).

6.2. Diabète Type 2 :

Le diabète de type 2 est causé par une combinaison de facteurs, notamment un déficit dans la sécrétion d'insuline en raison d'une anomalie des cellules β pancréatiques, ainsi qu'une résistance à l'action de l'insuline. Un autre facteur contribue également au développement du diabète de type 2, à savoir une production accrue de glucose par le foie. Cette production excessive de glucose contribue à l'augmentation de la glycémie chez les personnes atteintes de diabète et est impliquée dans l'étiologie de la maladie (Meriem Ouchfoun, 2010)

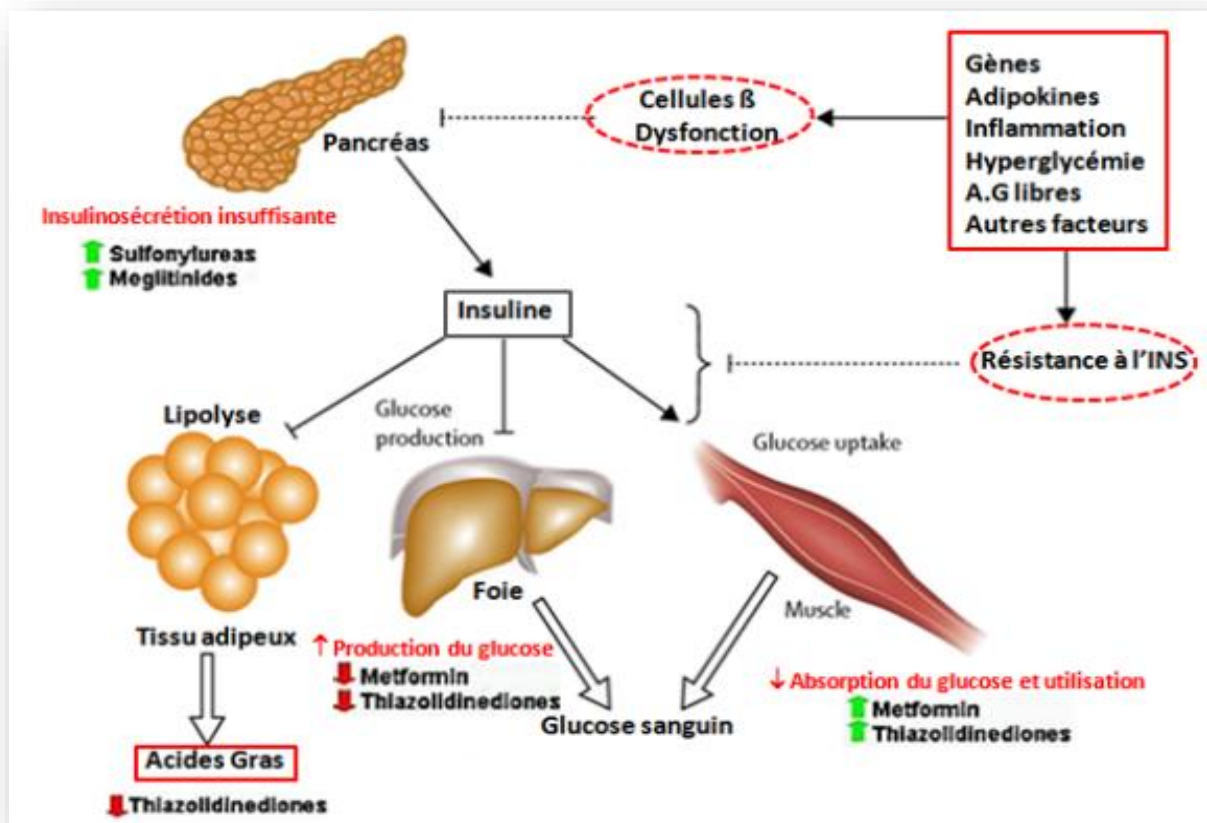


Figure3 : physiopathologie du diabète de type 2(Meriem Ouchfoun, 2010).

Le diabète de type 2 affecte principalement quatre organes clés : le pancréas, les tissus adipeux, le foie et les muscles. Lorsque les cellules β du pancréas ne fonctionnent pas correctement, cela entraîne une sécrétion insuffisante d'insuline (INS). Lorsque le foie est altéré, il peut provoquer une production excessive de glucose hépatique. Les tissus adipeux peuvent être activés pour la lipolyse, conduisant à des niveaux anormaux d'acides gras (AG). Lorsqu'il y a une anomalie dans les muscles, cela peut entraîner une diminution de l'absorption et de l'utilisation du

glucose. Tous ces facteurs contribuent à l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 (**Meriem Ouchfoun, 2010**).

7. Complications :

Au fil du temps, le diabète peut évoluer vers des complications aiguës et dégénératives :

7.1. Complications aiguës : Elles constituent des urgences médicales

➤ **Le coma céto-acidosique :**

La crise hyper glycémique hyperosmolaire (HHNC) est caractérisée par une augmentation significative de la glycémie, de la cétose et de l'acidose. Cette complication peut avoir des conséquences graves sur le pronostic du patient, avec un taux de mortalité estimé à environ 5 %. Sa physiopathologie est due à deux anomalies concomitantes : une insuffisance relative ou absolue de l'insuline et une augmentation des hormones de contre-régulation glycémique. La crise HHNC survient généralement chez les patients atteints de diabète mal contrôlé et est souvent liée à un événement intercurrent tel qu'une infection, une chirurgie, un infarctus du myocarde, le stress ou la grossesse, qui augmentent significativement les besoins en insuline (**Kury-Paulin S, Cachot V, Penfornis A, 2007**)

➤ **Le coma hyperosmolaire :**

Le coma hyperosmolaire est un état de déshydratation sévère qui survient généralement chez des personnes présentant certaines conditions préexistantes, telles qu'un diabète non diagnostiqué ou mal contrôlé, une avancée en âge ou une déficience physique. Pour éviter cette complication, il est important de rechercher et de traiter tout facteur déclenchant pouvant causer le coma hyperosmolaire, notamment une erreur de traitement, un non-respect de régime alimentaire, une infection, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Le traitement de la cause sous-jacente est donc crucial pour le rétablissement de l'état de santé du patient. (**Kané A, 2020**)

➤ **Le coma hypoglycémique :**

L'hypoglycémie prolongée et profonde peut causer des lésions cérébrales irréversibles et peut mettre en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'une situation d'urgence qui nécessite un diagnostic et un traitement immédiats, et qui doit être envisagée en cas de coma. Cette complication est la plus fréquente chez les patients atteints de diabète, et est souvent due à des erreurs médicales telles que le manque de surveillance, une erreur dans le régime alimentaire ou un surdosage en

insuline. Dans certains cas, les sulfamides hypoglycémiantes peuvent être en cause, notamment en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ou en cas de co-prescription avec d'autres médicaments. (Kané A, 2020)

➤ **Le coma par acidose lactique (Bazi Awa, 2021).** :

L'acidose lactique est un état caractérisé par une élévation des taux de lactates dans le plasma sanguin au-dessus de 7 mmol/L et un pH artériel inférieur à 7,25. Cette accumulation de lactates peut survenir en cas d'anoxie ou de troubles circulatoires, ainsi qu'en cas d'insuffisance d'élimination chez les diabétiques de type 2 traités par la metformine, en particulier en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique. Bien que moins fréquente que le coma hyperosmolaire, l'acidose lactique est une complication grave et potentiellement mortelle. (Culleton B. 2008)

7.2. Complications chroniques :

Le diabète peut entraîner des complications microangiopathiques, c'est-à-dire des atteintes des petits vaisseaux sanguins.

- **La rétinopathie** : est l'une de ces complications et représente la première cause de cécité, mettant en jeu le pronostic visuel.
- **La néphropathie** : est une autre complication qui augmente le risque d'insuffisance rénale et peut, à terme, nécessiter une dialyse ou une greffe rénale.
- **la neuropathie périphérique** : peut entraîner des plaies au pied qui peuvent s'aggraver jusqu'à nécessiter une amputation. (Grillot DS, 2019)

Ou macro-angiopathiques,

- **La coronaropathie** est une forme de cardiomyopathie ischémique qui est souvent asymptomatique et dont la présentation clinique est atypique.
- **Les accidents vasculaires cérébraux** chez les diabétiques sont souvent dus à une athérosclérose des vaisseaux du cou, tels que les carotides et les vertébrales. Ils sont généralement ischémiques plutôt qu'hémorragiques et peuvent être transitoires et réversibles en moins de 24 heures.
- **Les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs** : sont également fréquentes chez les diabétiques, touchant environ 50% des patients après 20 ans d'évolution de la maladie. Cette complication est plus grave que chez les non-diabétiques, due à une atteinte de l'intima et du média des artères. Le diabète crée également un dysfonctionnement des plaquettes et une hypercoagulabilité du sang, corrélés à l'équilibre et à la durée d'évolution de la maladie, ainsi

qu'à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés tels que le tabagisme et l'hyperlipoprotéïnémie (Grimaldi A, 2001)

-Le diabète peut entraîner de graves complications qui ont des conséquences irréversibles sur la santé. En effet, il est responsable de la première cause d'amputation non accidentelle, avec environ 8 000 cas recensés annuellement en France. De plus, entre 5% et 10% des personnes atteintes de diabète subissent une amputation des orteils, du pied ou de la jambe. Par ailleurs, le diabète est la deuxième cause d'accidents cardiovasculaires et environ un quart des cas de maladies rénales sont liés à cette maladie. Enfin, il est à l'origine de la première cause de cécité chez les plus de 65 ans avec plus de 1000 cas par an en France, et près de 2% des diabétiques souffrent de cécité. .(Kané A, 2020) (Fig4)

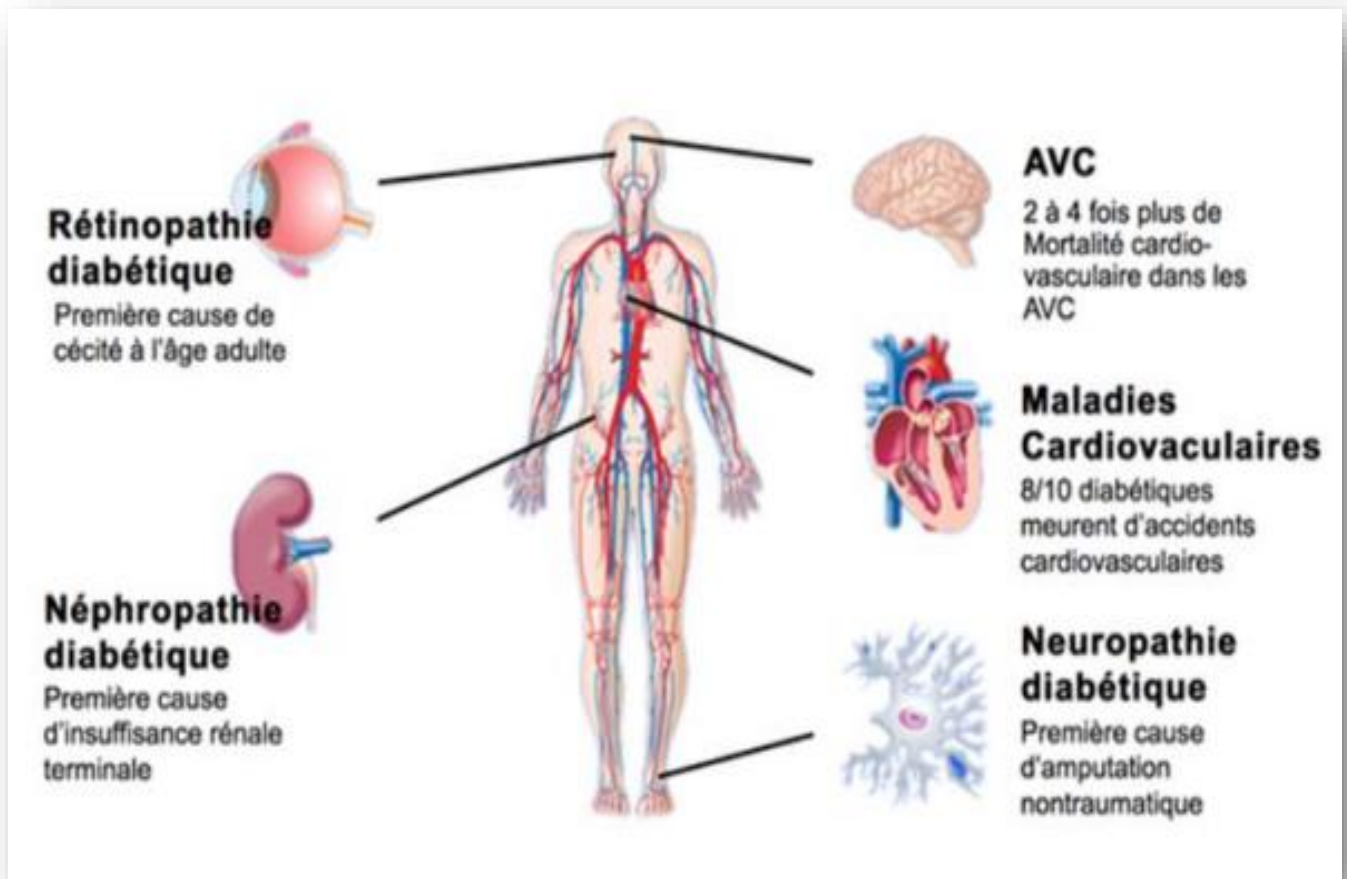


Figure 4 : schéma illustratif des complications dégénératives du diabète (Grillot DS,2019).

8. Traitement du diabète :

La gestion de la maladie implique la mise en place de recommandations diététiques ainsi que la pratique régulière d'exercices physiques. Ces deux mesures ont pour effet d'améliorer la réponse des tissus à l'insuline et peuvent suffire, au stade initial de la maladie, à atteindre les objectifs glycémiques souhaités. Si ces mesures ne suffisent plus, il est alors nécessaire de recourir à des traitements médicamenteux ou à des injections d'insuline (**Brue, 2005**).

8.1. Traitement Non médicamenteux :

8.1.1. Diabète type I :

Pour les patients atteints de diabète de type 1, le traitement repose sur l'utilisation de l'insuline, et une surveillance régulière de la glycémie est nécessaire, comme l'indique **Brue (2005)**. Dans les autres formes de diabète, notamment le diabète de type 2, l'insuline peut également être utilisée dans certains cas, tels que la décompensation hyperosmolaire, les affections intercurrentes, les médicaments diabétogènes, les contre-indications aux traitements oraux ou l'échec des traitements chez les patients non obèses.

8.1.2. Diabète Type 2 :

En ce qui concerne le diabète de type 2, une alimentation variée et équilibrée est recommandée, en respectant un rythme alimentaire régulier tout au long de la journée. Il est important de commencer par un petit-déjeuner suffisant pour apporter de l'énergie le matin et éviter les problèmes d'hypoglycémie, comme le souligne **Brue (2005)**.

8.1.3. L'activité physique :

L'activité physique joue un rôle crucial dans la lutte contre l'hyperglycémie chronique associée au diabète, et peut retarder l'apparition de complications vasculaires graves. Selon **Halimi et Grimaldi (2006)**, il est recommandé de pratiquer une activité physique relativement intense trois à cinq fois par semaine, pendant une durée de 20 à 50 minutes. Les patients peuvent également modifier leurs habitudes de vie en privilégiant les escaliers plutôt que l'ascenseur, ou en augmentant leurs mouvements et déplacements à l'intérieur de leur domicile.

8.2. Traitement médicamenteux :

8.2.1. L'insulinothérapie :

L'objectif de l'insulinothérapie consiste à éviter les complications aiguës et chroniques en obtenant un équilibre glycémique quasi normal et en améliorant la qualité de vie du patient, (**Mohn et al, 2012**). Pour y parvenir, divers schémas posologiques d'insuline peuvent être utilisés, mais peu d'entre eux ont été étudiés chez les enfants nouvellement diagnostiqués avec

un diabète. Le choix du schéma d'insulinothérapie dépendra de facteurs tels que l'âge de l'enfant, son mode de vie et le choix personnel de l'enfant/adolescent et de ses parents, avec pour objectif de se rapprocher le plus possible de la physiologie, (**Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert et al, 2018**).

8.2.2. Les antidiabétiques oraux :

Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux, dont cinq sont couramment utilisées : les Biguanides, les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases. Les deux premières classes, à savoir les Biguanides et les Glitazones, agissent en réduisant l'insulinorésistance, tandis que les trois dernières classes, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases, stimulent la sécrétion d'insuline (**Klein, 2009**).

8.2.2.1. Les insulino-sensibilisateurs :

➤ Les biguanides :

Les biguanides fonctionnent en potentialisant les effets de l'insuline. Le Glucophage® (métformine) est le principal médicament de cette classe et est actuellement le seul disponible sur le marché. Il agit en améliorant la sensibilité à l'insuline pour le métabolisme des glucides et des lipides. D'une part, il stimule la capture de glucose en favorisant la translocation basale des transporteurs de glucose 4 (Glut4) dans les muscles squelettiques. D'autre part, il réduit la production hépatique de glucose et favorise son stockage sous forme de glycogène dans le foie. En outre, la métformine joue un rôle important dans le métabolisme des lipides en activant l'oxydation des acides gras et en inhibant les enzymes de la lipogenèse via l'activation de l'AMPK, aidant ainsi à réduire les niveaux de triglycérides sanguins. En somme, la métformine vise à réduire la résistance à l'insuline et à abaisser la glycémie sanguine, ce qui peut être optimisé lorsqu'elle est combinée avec des sulfonylurées, des glitinides, des glitazones, des inhibiteurs de la DPP-4 et de l'insuline. (**Karam JH NM, 2007**)

➤ Les glitazones :

Les glitazones, également connues sous le nom de thiazolidinédiones, tels que la rosiglitazone (Avandia®), sont considérées comme des agents insulinosensibilisateurs. Ces médicaments agissent en tant qu'agonistes des récepteurs PPAR γ , qui modulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme du glucose (en activant les Glut 4) et en diminuant la gluconéogenèse hépatique) et dans le métabolisme des lipides (en stimulant l'adipogenèse et en augmentant le stockage des acides gras). En outre, l'activation des PPAR γ (Peroxisome

Proliferator-Activated Receptor) stimule la libération d'adiponectine par le tissu adipeux et active la voie de l'AMPK dans le foie et le muscle squelettique. Les glitazones améliorent également le profil lipidique en stabilisant les ratios cholestérol total / HDL et en réduisant les taux d'acides gras libres circulants. Ainsi, ils diminuent les niveaux de glucose en réduisant la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques.

8.2.2.2. Insulinosecreteurs :

➤ Les sulfamides :

Les sulfamides, notamment Amarel® et Diamicron®, ont pour effet de sensibiliser les cellules β à l'action du glucose, stimulant ainsi la sécrétion d'insuline. Toutefois, il est peu probable que ces médicaments agissent sur l'insulino-résistance (**Dey et al, 2002**).

➤ Les glitinides :

Les glitinides, tels que la répaglinide (Novonorm®) et la natéglinide (Starlix®), sont des sécrétagogues d'insuline qui fonctionnent en se liant à un site adjacent sur les canaux K^+ -ATP, agissant ainsi directement comme les sulfonylurées. Leurs effets sont très rapides et de courte durée, nécessitant une prise avant chaque repas, jusqu'à trois fois par jour pour prévenir l'hyperglycémie postprandiale, comme noté par l'auteur (**Guay DR, 1998**). Les avantages et les inconvénients à long terme de leur utilisation par rapport aux sulfonylurées nécessitent encore d'être précisés. Toutefois, leur efficacité repose principalement sur leur capacité à stimuler rapidement la sécrétion d'insuline, ce qui permet de réduire presque instantanément la glycémie postprandiale.

8.2.2.3. Les médicaments inhibiteurs des alpha-glucosidases :

Les médicaments inhibiteurs des alpha-glucosidases, tels que Glucor® et Diastabol®, sont peu couramment utilisés. Leur effet direct sur les alphaglucohydrolases intestinales permet d'atténuer la glycémie post-prandiale en ralentissant la digestion des polysaccharides, (**Hermans, 1998**). Toutefois, comme avec tout médicament, ces agents peuvent entraîner des effets secondaires chez certains patients, allant de troubles digestifs tels que nausées, diarrhées et douleurs abdominales, à des réactions dermatologiques telles que l'urticaire et la photosensibilité, en passant par des problèmes hépatiques et rénaux. (**Monnier I, 2010**).

8.2.2.4. Les inhibiteurs de Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) :

Sont des médicaments développés pour le traitement du diabète de type 2, qui agissent en inhibant les canaux de transport de glucose SGLT Cette découverte repose sur l'effet inhibiteur

de la phlorizine, une chalcone présente dans de nombreux membres de la famille des Rosacées. Deux inhibiteurs de SGLT2 ont été développés et commercialisés en Europe pour le traitement du diabète de type 2, en s'appuyant sur cette découverte (**Schwanstecher, 2011**).

9. Traitement phytothérapeutique :

La phytothérapie se compose étymologiquement de deux racines grecques « photon » et « thérapeien » qui signifient respectivement « plante » et « traitement » (**Ouis N et Bakhtaoui H., 2017**). C'est le traitement ou la prévention de certains troubles fonctionnels ou certaines pathologies par l'usage des plantes médicinales ou de parties de plantes et de préparations à base de plantes (**Moatti, 1990 ; Wichtl et Anton, 2003**).

On distingue deux types de phytothérapie :

9.1. Phytothérapie traditionnelle :

C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes (**Carillon, 2009**).

9.2. Phytothérapie clinique :

C'est une médecine de terrain dans laquelle le malade passe avant la maladie. Une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet.

10. Les plantes phytothérapeutiques :

Une plante médicinale est une plante dont un des organes (la feuille, ou l'écorce...) possèdent des vertus curatives lorsqu'il est utilisé à un certain dosage et d'une manière précise (**Messaudi, 2008**). C'est une drogue végétale dont au moins une partie possède des propriétés thérapeutiques (**Farnsworth N.R., et al 1986**).

Une plante est dite médicinale lorsqu'elle est inscrite à la pharmacopée et que son usage est exclusivement médicinal, c'est-à-dire que les plantes sont présentées pour leurs propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales.

11. Quelques plantes antidiabétiques :

Il existe de nombreuses plantes dites « antidiabétiques » celles qui ont pour propriété d'aider les pics ou les chutes de glycémie sans pour autant mobiliser systématiquement le pancréas (**Oubré et al, 1997**).

Le tableau ci-dessous résume les familles des plantes antidiabétiques les plus citées dans la littérature.

Tableau 2 : les Familles des plantes possédant une activité antidiabétique (Marles et Farnsworth, 1995).

Familles	Espèces	Espècestotales
Fabacées	127	18 000
Asteracées	98	21 300
Lamiacées	36	3 500
Liliacées	35	6 460
Poacées	30	10 000
Euphorbiacées	30	7 000

11.1. Les plantes antidiabétiques dans le monde :

Environ 800 espèces de plantes ont été recensées pour leurs propriétés antidiabétiques (Mentreddy et al, 2005).

Le tableau suivant regroupe quelques plantes antidiabétiques utilisées traditionnellement dans différentes régions du monde.

Tableau 3: les plantes antidiabétiques les plus utilisées traditionnellement (Marles et Farnsworth, 1995).

Nom scientifique	Pays
<i>CUCURBITACEES Momordica charantia</i>	Arabie Saoudite, Afrique de l'Ouest, Pakistan, Inde, Sri Lanka, Thaïlande, Fiji, Birmanie, Panama, Porto Rico, Belize, Jamaïque, Angleterre.
<i>APOCYNACEES Catharanthus roseus</i>	Australie, Angleterre, Thaïlande, Natal, Mozambique, Inde, Philippines, Vietnam, Dominicain, Jamaïque.
<i>ANACARDIACEES Anacardium occidentale</i>	Equateur, Colombie, Mexique, Venezuela, Jamaica, Madagascar, Inde, Thaïland, Angleterre
<i>MYRTACEES Syzygium cumini Eucalyptus globulus</i>	Inde, Pakistan, Thaïlande, Inde de l'Ouest, USA, Portugal Inde de l'Ouest, Mexique, Guatemala, Chine
<i>FABACEES Lupinus albus</i>	Îles de Canarie, Inde, Portugal, Maroc
<i>Trigonelfa foenum-graecum</i>	Egypte, France, Inde
<i>LILIACEES Aloe vera Allium cepa Allium sativum</i>	Haïti, Inde, Tunisie, Kuwait, Arabie Saoudite Inde, Arabie Saoudite, Afrique du Nord, Pérou Inde, Arabie Saoudite, Mexique, Venezuela
<i>BIGNONIACEES Tecoma stans</i>	Inde, Mexique, Guatemala, îles de Vancouver, Cuba
<i>URTICACEES Urtica dioica</i>	Angleterre, Amérique, Guatemala, Népal, Inde
<i>ASTERACEES Taraxacum officinale</i>	Europe, Costa Rica, Mexique, Amérique

<i>CYPERACEES</i> <i>Kyllingamonocephala</i>	Inde, Ethiopie, Indonésie, Amérique du Sud
<i>EUPHORBIACEES</i> <i>Phyllanthusemblica</i> <i>Phyllanthusniruri</i>	Inde, Népal, Tibet, Pakistan Indonésie, Inde, l'Ouest, Brésil
<i>MELIACEES</i> <i>Azadirachtaindica</i>	Inde, Fiji, ArabeSaoudite, Trinité
<i>MORACEES</i> <i>Morusalba</i>	Inde, Chine, Pérou
<i>ROSACEES</i> <i>Poteriumancistroides</i>	Espagne, Grèce, Syrie,
<i>APIACEES</i> <i>Daucuscarota</i>	Inde, Chine, Angleterre, Amérique

11.2. Les plantes antidiabétiques en Algérie :

L'Algérie est riche en plantes médicinales grâce à sa diversité climatique : le climat méditerranéen au nord d'Algérie, le climat semi-aride, et le climat aride du sud algérien, qui traite plusieurs pathologies y compris le diabète (**Bellakhdar et al, 1991; Ziyat et al, 1997; Eddouks et al, 2002**).

Le tableau suivant renferme les plantes antidiabétiques utilisées dans la région du nord-ouest et sud-ouest algérien.

Tableau 4 : plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans le nord-ouest et le sud-ouest d'Algérie(Azzi et al, 2012).

Famille	Nom scientifique	Nom français	Partie utilisée	Préparation
Amarantacées	<i>Atriplexhalimus L</i> <i>Allium sativum L</i> <i>Allium cepa</i>	AtriplexAilOignon	FeuilleBulbeBulbe	Décoction Brut Brut
Apiacées	<i>Apiumgraveolens L</i> <i>Petroselinumcrispum</i>	Céleri Persil	Grains, partie aérienne	DécoctionDécoction, brut
Apocynacées	<i>Neriumoleander L</i> <i>Artemisia absinthium L</i>	Laurier rose Absinthe	Feuille Partie aérienne	Décoction, macération, infusion. Infusion
Asteracées	<i>HelianthusannuusLARct iumlappa L</i>	TournesolBardane	Racines Racines, feuille, fleurs,	Poudre
Berbéridacées	<i>Berberisvulgaris L</i>	L'épine-vinette	Feuilles, racines	Décoction, Infusion
Brassicacées	<i>Lepidiumsativum L</i>	Resson alénoise	Racines	Décoction
Cactacées	<i>OpuntiaficusindicaL</i>	Figuier de Barbarie	Fleurs	Décoction
Capparacées	<i>CapparisspinosaL</i>	Câprier	Partie aérienne	Décoction
Cucurbitacées	<i>Citrulluscolocynthis L</i>	Coloquinte	Fruits	Usage externe, macération
Cupressacées	<i>Tetraclinisarticulata (Vahl)</i>	Thuya	Feuilles	Macération
Fabacées	<i>Lupinusalbus L</i> <i>Trigonellafoenumgraecum L</i>	Lupin blanc Fenugrec	Graines	Décoction, macération, poudre

Gentianacées	<i>Centauriumerythraea</i>	Petite centaurée	Partie aérienne	Infusion
Géraniacées	<i>Geraniumrobertianum</i> <i>L</i>	Géranium Robert	Feuille, fleurs	Infusion
Lamiacées	<i>Lavandulastoechas</i>	Lavande	Feuilles	Décoction, Infusion
Lauracées	<i>Laurusnobilis</i> <i>L</i>	Laurier	Feuilles	Infusion
Lythracées	<i>LawsoniainermisLPuni</i> <i>cagranatum L</i>	Henné Grenadier	Feuilles péricarpe	Décoction Décoction, Poudre
Moracées	<i>Ficus carica L</i>	Figuier	Feuilles, fruits	Décoction Brut
Myrtacées	<i>Eucalyptus</i> <i>globulusLabill.</i>	Eucalyptus	Feuilles, fruits	Décoction
Oléacées	<i>Olea europaea L</i>	Olivier	Feuilles, fruits	Décoction, infusion, huile
Pedaliacées	<i>Sesamumindicum L</i>	Sésame	Graines	Infusion
Plantaginacées	<i>GlobulariaalypumL</i>	Globulaire	Graines	Décoction, infusion
Ranunculacées	<i>Nigellasativa L</i>	Nigelle	Graines	Décoction, poudre
Rhamnacées	<i>Ziziphus lotus LLam</i>	Jujubier	Feuilles	Poudre
Rosacées	<i>Prunus dulcis</i>	Amandier	Graines	Décoction, infusion
Salicacées	<i>Populusnigra L</i>	Peuplier noir	Feuilles	Décoction

Solanacées	<i>Capsicumfrutescens L</i>	Piment de Cayenne	Graines	Brut
Théacées	<i>Camellia sinensis L Kuntze</i>	Thé vert	Feuilles	Décoction, infusion
Urticacées	<i>Urticadioica L</i>	Ortie	Partie aérienne	Infusion
Verbénacées	<i>Aloysiacitriodora</i>	Verveine	Feuilles	Décoction,
Xanthorrhoeacées	<i>AloeveraLBurm.f.</i>	Aloès	Feuilles	Infusion
Zingibéracées	<i>Zingiber officinale</i>	Gingembre	Rhizome	Macération
Zygophyllacées	<i>PeganumharmalaL</i>	Harmel	Graines	Macération

Chapitre II : La propolis

1. Introduction :

L'apithérapie, ce terme comporte deux racines : du latin "apis" qui signifie (abeille) et du grec "therapia" qui signifie (la cure).

L'apithérapie est une branche de l'arsenal thérapeutique, elle se traduit par "la médecine des abeilles", c'est l'usage thérapeutique des produits de la ruche (miel, pollen, propolis, gelée royale, cire et le venin d'abeille) récoltés, transformés ou sécrétés par les abeilles. C'est une médecine verte et écologique qui vise à la prévention des maladies mais aussi à des vertus curatives et préventives (**Blanc, 2010**).

2. Définition de la propolis :

La propolis autrement dit « colle d'abeille » est une substance naturelle résineuse, gommeuse et collante que les abeilles récoltent à partir de parties de plantes, de bourgeons et d'exsudats (**Ghisalberti, 1979**) dont la composition biochimique dépend de l'origine botanique.

Le terme propolis est d'origine grec qui signifie « en avant de la cité » cette appellation fait référence à son rôle protecteur dans la ruche « substance défensive de la ruche » . En effet, les abeilles érigent fréquemment une barrière naturelle à l'entrée de la ruche pour se protéger contre les micro-organismes pathogènes, et pour embaumer les intrus qui peuvent entrer dans la ruche en empêchant leurs décompositions et maintenir une parfaite hygiène de la ruche (**Castaldo et Capasso, 2002**).

C'est un produit précieux de la ruche à cause de ses propriétés antibiotiques, antivirales, antifongiques, anti oxydantes, anti cancérigènes (**Kumazawa et al, 2004**) et thérapeutiques liées à sa composition riche en polyphénol, flavonoïdes, des acides aromatiques et de nombreux oligo-éléments (**Segueni, 2011**).

Elle se présente sous différentes formes : liquide, en gélules, en spray, à sucer, à mâcher, mélangée à du miel ou à d'autres plantes. (**Fig 5**).



Figure 5 : propolis brute (Castaldo et Capasso, 2002).

3. Les propriétés physico-chimiques de la propolis :

3.1. La couleur :

Sa couleur varie selon son origine botanique et géographique, elle est généralement brune mais il existe la propolis rouge et la propolis verte (Tosi et al., 2006).



Figure 6 : la propolis brune.



Figure 7: la propolis rouge.



Figure 8 : la propolis verte.

3.2. La saveur :

Une saveur souvent âcre et parfois amère (Tosi et al, 2006).

3.3. L'odeur :

Son odeur est variable selon son origine, dans l'ensemble un arôme agréable et douceâtre, mélangé à celui du miel, de la cire et d'autres produits (vanille, cannelle...) (Tosi et al, 2006). Si la propolis est brûlée, elle dégage une odeur d'encens très fine en rapport avec les résines aromatiques qu'elle contient (Alin, 1996).

3.4. La consistance :

La propolis est une substance de consistance instable qui dépend de la température :

- À 15°C et moins, et surtout quand elle est congelée ou presque au point de congélation elle devient dure et friable.
- À des températures de 25°C à 45°C, elle est une substance très collante, molle, souple et gluante.
- Plus haut de 45°C, la propolis deviendra de plus en plus collante et gommeuse.
- Entre 60 et 70°C, elle deviendra liquide mais pour certains cas le point de fusion atteindre 100°C (Krell, 1996).

3.5. La solubilité :

Les solvants les plus fréquemment utilisés pour l'extraction commerciale sont l'éther d'éthanol (alcool éthylique), le glycol et l'eau. La propolis est insoluble dans l'eau froide mais incomplètement soluble dans l'acétone, l'alcool, l'ammoniaque, le benzène, et le chloroforme..., et elle est beaucoup plus soluble dans une solution de soude caustique à 2% (Donnadieu, 2008).

3.6. La densité :

Elle est de l'ordre de 1.2 en moyenne (Donnadieu, 2008).

4. Origine de la propolis :

La composition de la propolis est provenue de trois sources :

4.1. Origine végétale :

Des exsudats végétaux rassemblé par les abeilles et des résines sécrétés par les bourgeons de certains arbres comme le peuplier (qui parait l'espèce la plus importante), pin, l'aulne, le bouleau, le saule, l'orme, le chêne, le marronnier d'inde, le frêne, le châtaignier et l'érable (Castaldo et Capasso, 2002 ; Bankova, 2005) et les substances lipophiliques sécrétés par les lésions des plantes (des résines ou des colles) (Almsrghitaş L et al , 2013). On peut également trouver de la propolis sur les écorces d'arbres résineux comme les pins, les sapins ou encore les épicéas (Kocot et al., 2018 ; Zuhendri et al., 2021).

4.2. Origine animale :

Substances obtenues par les sécrétions salivaires des abeilles (Gómez-Caravaca et al., 2006).

4.3. Matières secondaires :

Introduites durant la production de la propolis (le pollen, le nectar ou le miel) (Valcic et al., 1999).

5. Composition chimique :

La composition chimique de la propolis est très variable en fonction de la zone géographique de la ruche, le type de sources végétales, la saison de la collecte et le type d'abeille (Yen et al., 2017). L'origine botanique dont sera issue la propolis constitue le principal facteur responsable de sa composition spécifique. L'autre facteur sera les modifications générées à travers les sécrétions hyopharyngiennes de l'abeille qui vont apporter d'autres éléments spécifiques.

Elle dépend principalement des diverses sources botaniques en particulier les arbres utilisés par les abeilles ; généralement des peupliers dans les zones tempérées, *Betula* dans le nord, *Daléchampie* dans les régions équatoriales, *Clusia* au Venezuela et *Xanthorrhoea* en Australie (Burdock, 1998). En conséquence, les activités biologiques de la propolis récoltée à différents moments et dans différentes zones phytogéographiques varient considérablement (Anjumetal., 2019).

L'analyse quantitative de la propolis est très difficile à établir en raison de la grande variété des propolis existantes tel que la composition de la propolis brute diffère complètement de celle de la propolis pure (Nader el houssini, 2013). Toutefois, un échantillon de la propolis est généralement composé de (Marcucci, 1995, Viuda-Martos et al., 2008) :

- 50 à 55 % de résines et baumes.
- 30 % de cires et acides gras.
- 10 % d'huiles essentielles.
- 5 % de pollen.
- Et 5 % de substances organiques et minérales.

Sur le plan de la composition chimique fine de la propolis, plus de 300 constituants différents ont été identifiés, et dont la plupart sont des substances phénoliques (**Bankova, 2005**).

Le tableau ci- dessous représente les différents constituants de la propolis.

Tableau 5 : Les différents constituants de la propolis.

Les polyphénols	<p>Flavonoïdes :</p> <p>flavones, flavonols, flavonones et les flavanonols</p> <p>Les acides phénoliques :</p> <p>l'acide caféique, l'acide cinnamique, l'acide benzoïque, des acides isoféruliques et p-coumarique.</p> <p>L'ester phenyléthylique d'acide caféique (CAPE)</p>
Les acides aminés	l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique, la cystéine (Soltani et al., 2020)
Les minéraux	Na, Mg, Cu, Ca, Zn, Fe, K (Françoise, 2012)
Les vitamines	la vitamine A, E, C et les vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B9) (Françoise, 2012)

Sucres et alcools de sucre	le xylose, galactose, mannose, acide glucuronique, lactose, maltose, mélibiose érythritol, xylitol, inositol (Bankova v, 1998)
Des esters	Le méthyl palmitate, le cinnamyl-trans-4-coumarate, l'éthyle palmitate
Enzymes	la β -glycosidase, la déshydrogénase succinique, l'adénosine triphosphatase, la glucose-6-phosphatase, la phosphatase acide, l' α -amylase, la β -amylase, l' α -lactamase, la β -lactamase, la maltase, l'estérase et la transhydrogénase (Kurek-Gorecka et al, 2014).
Terpènes	l'anéthol, l'eugénol et le géraniol (Xu et al., 2009 ; Toreti et al., 2013)
Acides aliphatiques	l'acide lactique, l'acide hydroxyacétique, l'acide malique
hydrocarbures aliphatiques	l'écicosine, le tricosane, le pentacosane

La composition de la propolis est donc d'une incroyable richesse en éléments biologiques.

6. La récolte de la propolis :

L'hiver est la période idéale de récolte de la propolis car celle-ci se décolle plus facilement des supports.

6.1. La récolte par l'apiculteur :

L'apiculteur prélève la propolis soit par raclage et grattage des cadres et corps de ruches, soit en plaçant des grilles (plastique, métal, textile synthétique) sur le dessus des cadres de hausses (**Waring et Waring, 2012**).

6.1.1. Par raclage et grattage :

Cette méthode est réalisée à l'aide d'un couteau et de préférence la récolte se fait en hiver, c'est la saison idéale pour cette mission car la propolis est plus dure et plus friable, de ce fait elle se détachera plus facilement des ses supports (**Bruneau, 2012**).

Cette technique ne permet pas de récolter une propolis de qualité car elle contient souvent des résidus indésirables tel que (des débris de bois, des fragments d'abeilles, cire, métal, des petits clous) et aussi présence de contaminants dans la ruche (produits utilisés pour les traitements), et d'autres particules qui devront être éliminés après la récolte pour cette raison cette méthode n'est pas très utilisée (**Amigou, 2016**). (fig 9)



Figure 9 : récolte de la propolis par grattage des cadres.

6.1.2. Par l'utilisation de grille à propolis :

Cette méthode consiste à intercaler des grilles en plastique souple au-dessus des cadres. Les abeilles remplissent les nombreux petits creux avec de la propolis, donc il suffit à l'apiculteur de retirer les grilles et les mettre au congélateur ce qui permettra le raidissement de la propolis afin qu'elle soit cassante et donc plus facile à récolter (**Amigou, 2016**). (fig 10)



Figure 10 : récolte de la propolis par l'utilisation d'une grille en plastique.

6.2. La récolte par l'abeille :

Les abeilles collectent des gommes et des résines sur certaines espèces végétales, aux heures chaudes de la journée, du printemps à la fin de l'été. Elles transportent sur leurs pattes de petites boules collantes de couleur brun-rouge. Arrivée dans la ruche, les abeilles ouvrières décrochent la propolis des 'corbeilles' de la butineuse à l'aide de leurs mandibules (Namur,2016), le produit va être encore malaxé ce qui va aboutir à une propolis dans la composition chimique est différente du produit d'origine sur le peuplier (Françoise ,2012). (fig 11)



Figure 11 : la récolte de la propolis par l'abeille.

7. Transformation de la propolis :

La propolis n'est pas récoltée telle qu'elle par les abeilles. Il s'agit de gommés naturelles issues de bourgeons, de sève de résineux et d'autres substances. C'est seulement une fois dans la ruche que ces gommés seront transformées en propolis par les abeilles grâce à des enzymes et des fonctions chimiques. Cette gomme transformée contient des principes actifs solubles soit dans l'alcool soit dans l'eau ou bien encore en milieu huileux. La température du procédé de transformation naturelle par les abeilles joue également un rôle primordial car c'est en partie ce qui va permettre de la mélanger avec un peu de cire. Il ne s'agit donc pas de procéder n'importe comment pour en tirer un maximum d'éléments intéressants. C'est pourquoi on procédera de différentes méthodes d'extraction.

8. Méthodes d'extraction de la propolis :

Une fois la propolis est récoltée et congelée, il faut la purifier avant l'extraction pour se débarrasser des gros débris tel que (les morceaux de bois ou les abeilles mortes...), ensuite la cassée en petits morceaux ou la broyée en fine poudre afin d'augmenter la surface de contact entre la propolis et le solvant utilisé.

La FAO (2016), décrit dans la plateforme TECA, différentes méthodes d'extraction des composés actifs de la propolis :

8.1. Extraction alcoolique :

Une macération de 3 semaines d'un mélange de 20% à 50% de propolis en poudre avec de l'éthanol pur à 70%, à l'abri de la lumière en remuant régulièrement, puis on filtre le mélange à travers un filtre très fin et propre en tissu, en papier ou en boules de coton. Le tissu peut être plié en plusieurs couches pour accroître son efficacité.

8.2. Extraction à l'eau :

C'est une extraction aqueuse (eau) qui portera le nom de " Extrait Aqueux de Propolis", elle se fait soit par trempage de la propolis dans l'eau pendant plusieurs jours, soit en la faisant bouillir dans de l'eau. Cette méthode permet d'extraire que la partie hydrosoluble et donc le rendement d'ingrédients actifs est inférieur à celui de l'extraction avec l'alcool, mais les extraits aqueux ont montré des effets bactéricides et fongicides.

8.3. Macération dans l'huile :

Le même principe qu'avec l'eau.

8.4. Extraction au CO₂ supercritique :

Le dioxyde de carbone est à l'état gazeux dans les conditions de température et de pression normale. Lorsque que l'on augmente la pression et la température, respectivement 600 bar à 40 C°, le CO₂ se transforme en fluide supercritique, il devient alors un solvant c'est-à-dire qu'il va pouvoir extraire des composés, donc l'extrait contient plus de composés actifs.

9. Les propriétés thérapeutiques de la propolis :

La propolis est utilisée par l'homme sur le plan médical depuis des millénaires. Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a montré et a affirmé un bon nombre d'activités thérapeutiques intéressantes de cette substance précieuse de la ruche (**Banskota et al, 2001**).

9.1. Activité antibactérienne :

L'activité antibactérienne de la propolis et de ses constituants est l'une des propriétés les plus largement étudiées, cette activité a été démontrée sur des bactéries Gram positif et Gram négatif (de type anaérobie et aérobie) mais avec un plus grand rendement sur les bactéries Gram positif (**Kujumgiev et al., 1999**). Les principaux agents antibactériens identifiés dans la propolis sont les flavonoïdes avec la quercétine, la galangine et la pinocembrine, et aussi les acides aromatiques comme (l'acide caféique, l'acide benzoïque, l'acide cinnamique) et les esters présents dans la résine de propolis. Ces composants inhibent la croissance bactérienne par blocage de la division cellulaire, par une désorganisation du cytoplasme, et par une inhibition de la synthèse protéique ou par un empêchement du processus d'adhésion (**Scazzocchio et al., 2006**).

9.2. Activité antioxydante :

Le stress oxydant résulte d'un dysfonctionnement des systèmes de régulation de l'oxygène et de ses métabolites. Nous avons alors une production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène tel que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'anion superoxyde (O₂⁻), l'ion hydroxyle (OH⁻) hautement réactif ainsi que des dérivés réactifs d'azote en particulier d'azote oxyde (NO). Ces molécules sont impliquées dans de nombreuses pathologies (diabète, artériosclérose, maladie d'Alzheimer, cancer, maladie de Parkinson) ainsi que dans le vieillissement et la mort cellulaire.

La propolis possède une activité antioxydante due à sa capacité à diminuer ou à empêcher les réactions d'oxydation ainsi la membrane cellulaire contre la peroxydation lipidique, grâce à sa richesse de certaines substances bioactives dans sa composition principalement les flavonoïdes (**Leandro et al., 2008**), et autres composants que les flavonoïdes contribuent aussi à l'activité

antioxydante de propolis tel que l'ester phenyléthylrique d'acide caféique (CAPE) (**Yamauchi et al.,1992**).

9.3. Acitivité anti-inflammatoire :

L'inflammation induit la production de radicaux libres (H_2O_2) par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Ces radicaux libres dégradent les phospholipides de la membrane plasmique des cellules, perturbe la membrane protéique et induit des mutations de l'ADN. La propolis est composée de polyphénols comme l'acide caféique, la quercétine, la naringénine et le CAPE (**Mirzoeva et Calder, 1996**), l'apigénine, l'acide férulique et la galangine (**Krol et al., 1996**), le néovestitol (**Bueno-Silva et al., 2016**) et d'autres composants capables d'éliminer les radicaux libres en excès dans notre organisme.

Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés :

L'inhibition de l'action de protéines kinases (protéine kinase C ou encore protéine tyrosine kinase). Alors, ils inhibent la prolifération des lymphocytes T et B, ainsi que la synthèse de NO et des prostaglandines (**Borrelli et al, 2002**), et suppression de la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes/macrophages. L'inhibition de l'activation de l'interleukine 6 (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase) (**Khayyal, 1993**).

9.4. Activité antivirale :

La propolis possède une activité antivirale (**Amoros et al, 1992**). Les études ont montré que la propolis et ses constituants sont efficace contres de nombreux virus tel que : le virus de l'influenza aviaire, le virus de la fièvre de la vallée du Rift, le virus de la maladie de Newcastle, le virus de la maladie de Bursal et le virus de l'influenza (**El Hady et Hegazi, 2002**) myxovirus, poliovirus, coronavirus, rotavirus, adénovirus, virus de la mosaïque du concombre, du virus des taches du tabac (**Nolkemper et al., 2010 ; Schnitzler et al., 2010**). Ainsi, la propolis et certains de ses constituants (apigénine, chryisine) possèdent un effet prophylactique contre le virus de la grippe, en atténuent les symptômes à travers une action antineuraminidase (**Cardinault et al., 2012**).

La propolis inhibe l'entrée du virus dans les cellules, elle perturbe la réplication virale qui entraîne la destruction de l'ARN avant ou après son apparition et libération dans les cellules (**Sforcin, 2016**).

9.5. Activité antifongique :

La propolis exerce une activité antifongique contre les germes appartenant au genre *Candida*, *Saccharomyces* et *Cryptococcus*, mais aussi contre les champignons filamenteux de type *Aspergillus*, *Mycrosporium* et de *Trichophyton* (dermatophytes) ainsi que les levures (**Boisard, 2014**). Les propriétés antifongiques de la propolis sont fortement suspectées par le fait qu'il ne soit pas retrouvé de moisissures sur les cadavres (**Eric, 1984**).

9.6. Activité antiparasitaire :

L'activité antiparasitaire a été démontrée sur *Trypanosomacruzi* (**Marcucci et al.,2001**) et certains trophozoïtes exp : *Giardia duodenalis* (**Freitas et al, 2006**), elle pourrait agir aussi comme agent protecteur contre les parasites intestinaux, comme *Schistosoma mansoni* (**Issa, 2007**). Quelques d'autres études ont montré que la propolis est efficace contre les trichomonas (**Xu BH, Shi MZ 2006**), les trypanosoma (responsable de la maladie du sommeil) (**Castro SL, Higashi KO 1995**), les leishmania (**Machado GM, Leon LL, De Castro SL 2007**). La propolis a également une action sur certains vers comme les genres *Ascaris*, *Taenia* et *Enterobius* (**Apimondia, 2001**).

9.7. Activité antimicrobienne :

L'activité antimicrobienne de la propolis est la propriété biologique la plus importante, car elle est la plus largement documentée scientifiquement, en raison du grand nombre d'études réalisées. Environ sept cents documents traitent cet aspect (**Bogdanov, 2016**). Cette propriété à large spectre a été prouvée sur des bactéries Gram+ et Gram- (de type anaérobie et aérobie) mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram+. Les différentes études mécanistiques suggèrent que la propolis et/ou ses composés pourraient empêcher la croissance bactérienne par blocage de la division cellulaire, par une perturbation du cytoplasme, par une inhibition de la synthèse protéique ou par une inhibition du processus d'adhésion (**Farooqui T, Farooqui A 2010**). Parmi les bactéries inhibées : des *Streptococcus* (mutans et sanguinis) (**Koo H, Rosalen PL, Cury JA, et al. 2000**), des *Proteus* (vulgaris et mirabilis), des *Pseudomonas* (**Onlen Y, Tamer C, Oksuz H, et al.2007**), des *Salmonella* (**Uzel A, Sorkun K, Oncag O, et al.2005**), des *Staphylococcus* (aureus et mutans) (**Dolci P, Ozino OI 2003**), des *Listeria* (**Yang HY,Chang CM, Chen YW, et al. 2006**)...

9.8. Activité antitumorale :

Plusieurs études in vivo et in vitro ont été entreprises sur l'activité antitumorale de la propolis ou de ses principaux constituants (**Sforcin. 2007, Sawicka et al., 2012**). Les résultats montrent

un effet antiprolifératif vis-à-vis d'un très grand nombre de lignées tumorales (sang, peau, côlon, sein, prostate, poumon, foie, cerveau, rein) (**Watanabe et al., 2011**).

L'effet antiprolifératif peut également, selon les lignées considérées, résulter d'un arrêt du cycle cellulaire par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux (**Popolo A, Piccinelli AL, Morello S, et al. 2011**).

9.9. Activité immunomodulatrice :

La propolis a des effets immunomodulateurs sur toutes les cellules immunitaires impliquées dans les réponses innées ou acquises in vitro et in vivo (**Orsatti et al.,2010, Park et al.,2004**).

Elle stimule la capacité de présentation des macrophages, l'activité lytique des macrophages et des tueurs naturels contre les cellules tumorales, elle augmente la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-8), et améliore la coopération entre les lymphocytes CD4 et CD8 et stimule les plasmocytes pour produire des anticorps (**Sforcin, 2007**).

Il s'est montré que la propolis exerce aussi une activité antiallergique. La prise de propolis réduit les éternuements et irritations dans le cas de rhinite allergique par inhibition de la libération d'histamine (**Shinmei Y, Yano H, Kagawa Y, et al.2009**).

9.10. Activité antidiabétique :

Une normalisation durable de la glycémie diminue le risque de développer des micromaladies vasculaires et de réduire les complications de cette maladie. Les thérapies conventionnelles du diabète ont de nombreuses lacunes, par exemple l'intolérance à l'insuline (**Raccah, 2004**) et les effets secondaires comme le stress oxydatif (**Punitha et al, 2005**).

Des études ont montré que des extraits de plantes médicinales, également la propolis ont les mêmes efficacités que les médicaments synthétiques à effet antidiabétique et sans effets secondaires, sans diminution de l'efficacité au fil du temps et sans complications diabétiques à long terme (**Kim et al, 2006**).

9.11. Autres propriétés thérapeutiques de la propolis :

De nombreuses propriétés thérapeutiques de la propolis ont été montrées par divers auteurs tel que : l'activité cicatrisante, pro oxydante, anesthésiante, anti-carcinogène, anti angiogénique, anti-ulcéreuse, dermatoprotectrice, antiallergique, laxative, anti-infectieuse, dégestive, hepatoprotectrice y compris la régénération des tissus.

Deuxième partie :
Etude expérimentale

Matériels et méthodes

Notre travail est réalisé au niveau du laboratoire de pharmacognosie et api-phytothérapie, faculté des sciences de la nature et de la vie, Université Abdelhamid ibn badis Mostaganem.

1. Objectif :

Notre étude porte sur l'évaluation de l'effet antidiabétique de la propolis in vivo –étude histologique-

2. La propolis :

L'extrait de propolis étudiée est une propolis commerciale à base d'eau (6,77%), récoltée en 2019 par la société internationale « BALPARMAK » (Turquie).

3. Matériel animal :

Un effectif de 40 rats de sexe féminin de souche Wistar et d'un poids de 245 ± 10 g provenant de l'institut Pasteur est issu de reproduction et d'élevage au sein de l'animalerie du laboratoire pharmacognosie & Api-phytothérapie -université Abdelhamid Ibn Badis –Mostaganem-. Les animaux d'expérimentation ont été maintenus dans des conditions standards : température ambiante favorable et d'un cycle de 12h lumière /obscurité. Tous les animaux ont été nourris d'un régime standard granulés pour rongeurs et de l'eau du robinet.

4. Test de toxicité :

4.1. Principe :

Le test a été réalisé selon l'organisation de la coopération économique et développement (OCDE, 2008) quia pour but d'observer l'apparition des signes de toxicité, changement de comportement (augmentation de l'activité, dénutrition, convulsion et mortalité). Ces signes sont observés à partir de 30 min après l'administration des solutions testées durant 14 jours (OCDE, 2008).

4.2. Protocole :

9 rats sont repartis en 3 groupes, représentant les trois doses choisis de la propolis : 100mg/kg, 200mg/kg et dose limite de 500mg/kg. L'administration de la propolis a été effectuée par gavage intra-gastrique.

5. Induction du diabète :

L'induction du diabète a été réalisée par l'injection de la streptozotocine (STZ) par voie intrapéritonéale (IP) à raison de 60mg/kg fraîchement préparé dans un tampon citrate de sodium (0.1M, pH= 4,5) à une dose unique. Après douze heures (12h) de jeûne, Tous les rats d'expérimentation ont reçu la STZ par l'injection intrapéritonéale (IP) sauf les rats du lot Témoin (T) qui ont reçu seulement le tampon citrate de sodium (**Fig13**).



Figure13 : injection intra-péritonéale de la streptozotocine(STZ).

-Une solution de saccharose a été administrée juste après l'injection pendant 24h à fin d'éviter l'hypoglycémie.

-72h après l'injection de STZ, une mesure de glycémie a été effectuée afin de confirmer l'état diabétique des rats. Si le taux arrive à 250mg/dl ou plus, on note que c'est un cas diabétique. Les rats ont été maintenus dans les mêmes conditions d'élevage pendant (7jrs) dans le but de stabiliser l'état hyper-glycémique avant le traitement.

6. Traitement :

La propolis (6,77%) a été choisie comme traitement dans notre expérimentation. La Glibenclamide (5mg/kg) représente la substance de référence (standard). Ces solutions ont été administrées quotidiennement par gavage intra-gastrique à l'aide d'une sonde durant 21 jours d'expérimentation (**Fig14**).



Figure14 : prise journalière de la solution par gavage intra-gastrique

6.1. Préparation des solutions :

Les solutions du traitement choisi dans notre expérimentation ont été préparées comme suivant : (**Fig15 (A et B)**)

➤ Pour la propolis deux doses ont été choisies comme traitement :

- 150mg/kg représente la dose 1

- 300mg/kg représente la dose 2

➤ Pour la Glibenclamide 5mg/kg :

- une seule dose 5mg/kg représente le standard



Figure15 B: glibenclamide 5mg/kg



Figure15 A : propolis 6,77%

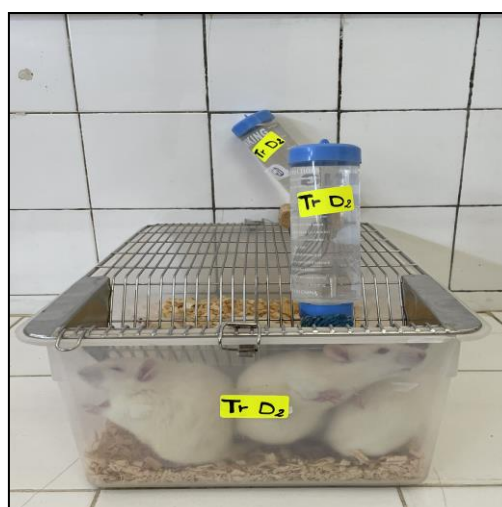
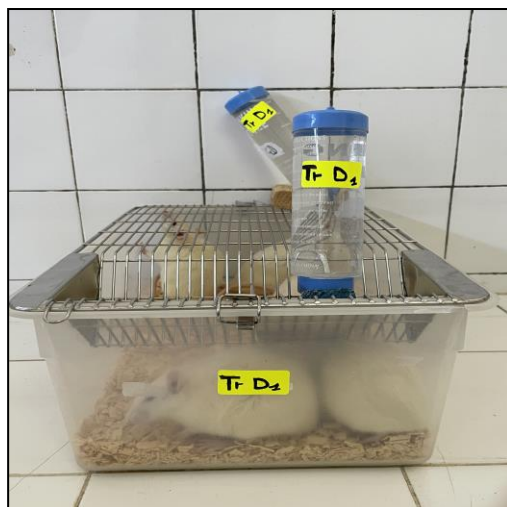
7. Répartition des lots d'expérimentation :

La figure suivante représente la répartition des lots d'expérimentation :



Lot témoin (T) :
les rats ont reçu de l'eau distillée.

Lot diabétique (D) :
(Streptozotocine 60mg/kg)
Les rats ont reçu de l'eau distillée.



Lot diabétique traité par la propolis (Tr D1) :
les rats diabétiques ont reçu la propolis à dose de 150mg/kg.

Lot diabétique traité par la propolis (Tr D2) :
les rats diabétiques ont reçu la propolis à dose de 300mg/kg.

Lot diabétique traité par le médicament standard (Tr STD) :
les rats diabétiques ont reçu Glibenclamid 5mg/kg.

Figure 16 : répartition des lots d'expérimentation.

8. Paramètres étudiés :

8.1. Evolution pondérale :

L'évolution du poids corporel de chaque rat a été mesurée chaque semaine, pendant toute la durée de l'expérience (5 semaines).

8.2. Consommation d'eau :

Le volume de la consommation d'eau (ml) a été mesuré quotidiennement pour chaque groupe durant toute la période d'expérimentation (5 semaines).

8.3. La glycémie :

Tout le long de la période expérimentale, la glycémie a été mesurée chaque semaine. Le sang est prélevé de la veine caudale (périphérique) après un jeûne de 12 heures et le taux de glucose est mesuré avec un glucomètre (Vital Check).(Fig17)



Figure17 : glucomètre Vital Chek

9. Etude histologique :

L'étude histologique des organes étudiés foie, Reins et Pancréas, a été réalisé au niveau du laboratoire « Pharmacognosie et Api-phytothérapie ». Le tableau suivant récapitule toutes les étapes en détails suivant le protocole de Marck (2010).

Tableau 6 : les étapes de l'étude histologique.

Etapes		Durée
Macroscopie	Les pièces prélevées ont été fragmentées, et placées par la suite dans des cassettes d'inclusion.	
Imprégnation (Circulation)	<p>Cette étape consiste en le durcissement approprié des tissus, par leur imprégnation dans une matière rigide qui leur confère la résistance mécanique voulue. Cette étape repose sur la substitution de l'eau contenue dans les tissus par une substance chimiquement hydrophobe inactive telle que la paraffine.</p> <p>Une succession de différents bains a été mise en place pour la réalisation de cette étape :</p>	
	<p style="text-align: center;">Post fixation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 bain de solution de formaldéhyde à 10% 	1h
	<p style="text-align: center;">Déshydratation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1bain d'éthanol à 96% • 1 bain d'éthanol à 96% • 1 bain d'acétone pur 	1h 1h 2h
	<p style="text-align: center;">Substitution :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 bain de xylène 	2h
	<p style="text-align: center;">Imprégnation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1bain de paraffine à 70°C • 1bain de paraffine à 70°C 	2h 1h
Inclusion	Les pièces réséquées ont été placées dans des moules en acier inoxydable et enrobées avec de la paraffine liquéfiée. Les blocs ont été par la suite, stockés dans un congélateur (-20°C).	
Microtomie	Les blocs solides contenant les fragments étudiés, ont été sectionnés en fines coupes de 4µm d'épaisseur à l'aide du microtome. Les coupes ont été ensuite étalées sur des lames de verre en utilisant une plaque chauffante afin d'éviter la formation des plis. Le séchage des lames a été réalisé dans une étuve à 37°C pendant 24h, dans le but d'optimiser l'adhérence des fragments au-dessus des supports en verre.	

Coloration	C'est une étape primordiale, qui permet la visualisation des trois principaux constituants morphologiques des tissus (noyaux, cytoplasme, tissu conjonctif). Elle repose sur des différentes phases :	
	<p style="text-align: center;">1) Déparaffinage :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 bain de toluène 	20min
	<p style="text-align: center;">2) Réhydratation :</p> <p>Consiste à substituer progressivement le solvant du tissu par des bains d'éthanol à des concentrations croissantes pour amener à l'eau.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 bain d'éthanol à 70% • 1 bain d'éthanol à 80% • 1 bain d'éthanol à 96% • Rinçage à l'eau 	5min 5min 5min 10min
	<p style="text-align: center;">3) Coloration :</p> <p>C'est une méthode bi-chromique, associant deux colorants : l'hématoxyline et l'éosine. Elle a été réalisée en respectant la succession des bains suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 bain d'hématoxyline de Harris • Rinçage à l'eau • 1 bain d'eau acidifié • Rinçage à l'eau • 1 bain d'eau basique • Rinçage à l'eau • 1 bain d'éthanol 96% • 1 bain d'éosine • 1 bain d'acétone • 1 bain d'acétone • 1 bain de xylène • 1 bain de xylène 	3min 5s 5s 2min 2min 2min 2min 2min Jusqu'au montage
Montage	Cette opération consiste à fixer une lamelle couvre-objet sur la lame (la coupe) à l'aide d'une résine synthétique (solution EUKITT) afin de protéger le fragment à examiner de la dégradation chimique des colorants qui s'oxydent à l'air et des bris mécaniques.	
Lecture microscopique	La lecture a été effectuée par un photo-microscope (OPTIKA microscope, Italie), ainsi chaque coupe a été observé sur différents agrandissements et photographiée par la suite.	

6. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de Logiciel Xlstat :

*Pvalu ≤ 0,05 (Significatif).

**Pvalu ≤ 0,01 (Très significatif).

***Pvalu ≤ 0,001 (Hautement significatif).

Résultats et discussion

1. Test de toxicité :

L'administration intra gastrique d'extrait de propolis avec des doses de 100mg/kg, 200mg/kg et 300mg/kg n'a provoqué aucun signe de toxicité chez les rats au cours de 14 jours d'observation (**Tab 7**).

Tableau7 : résultat du test de toxicité de l'extrait de propolis à 100mg/kg, 200mg/kg et 300mg/kg au cours de 14 jours d'observation.

Extrait de propolis (Observation 14jrs)	Dénutrition	Augmentation De l'activité	Trouble de comportement	Mort
<u>Dose 1 :</u> 100mg/kg de propolis	-	-	-	-
<u>Dose 2 :</u> 200mg/kg de propolis	-	-	-	-
<u>Dose 3 :</u> 500mg/kg de propolis	-	-	-	-

(-) Rien n'a signalé

2. Les paramètres biologiques étudiés :

2.1.Evolution pondérale :

Les résultats de l'évolution pondérale avant l'induction de la maladie démontrent un intervalle de masse corporelle entre 240g et 260g pour tous les groupes d'expérimentation. Cependant, une légère perte de poids est observée chez les rats témoins comparativement aux rats diabétiques (D), rats diabétiques traités par le standard (Tr STD), et les rats diabétiques traités par la propolis Tr D1 à 150mg/kg et Tr D2 à 300 mg /kg (**Fig 18**).

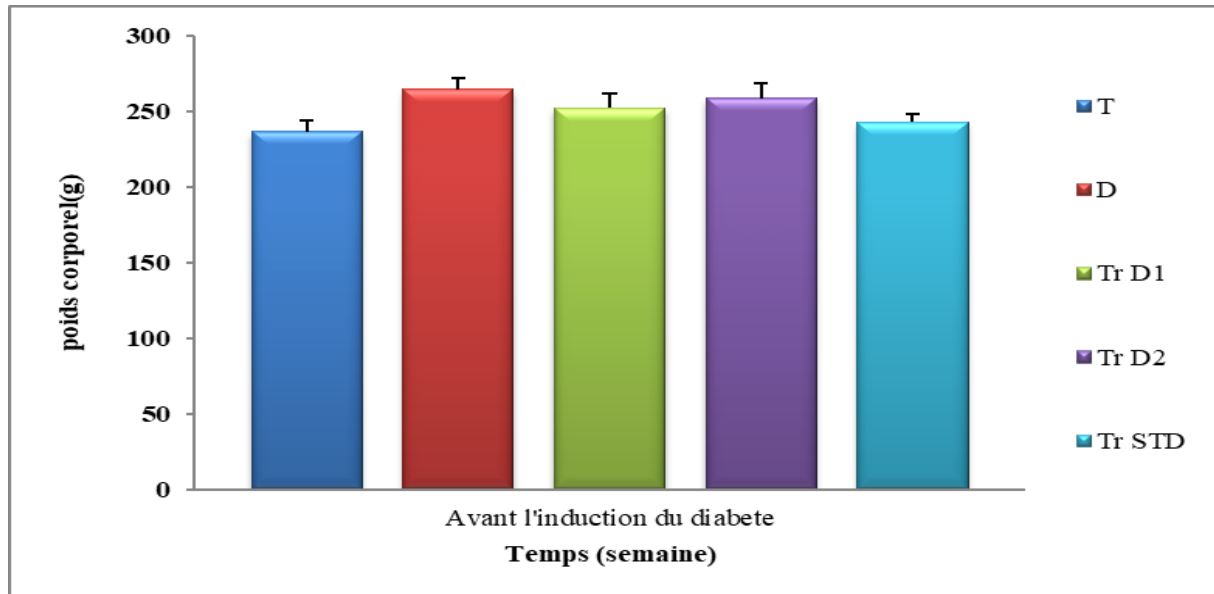


Figure18 : évolution pondérale moyenne avant l'induction du diabète : **T** : témoins ; **D**: Rats diabétiques ; **TrD1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **TrD2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard «Glibenclamide 5mg/kg ».

-Les résultats obtenus des pesées faites après l'induction du diabète (avant le traitement) révèlent le même intervalle de poids corporel que la période précédente (avant l'induction de la maladie) avec une diminution significative ($P \leq 0,05$) du poids chez les rats diabétiques traités par le Glibenclamide (Tr STD) comparativement aux rats témoins et aux rats diabétiques ($p \leq 0.05$). (**Fig 19**).

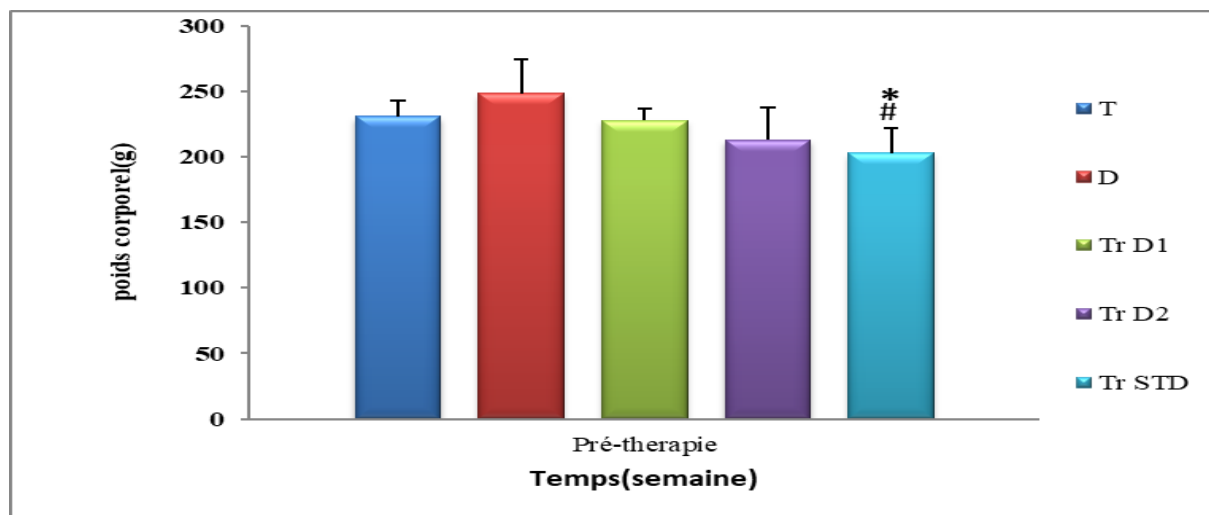


Figure19 : évolution pondérale moyenne après l'induction du diabète et avant le traitement : **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **TrSTD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». (*) Comparativement au lot témoin (**T**), (#) comparativement au lot diabétique (**D**) ; (*), (#) : significative ($p \leq 0.050$)

Les résultats obtenus au cours de la période thérapeutique (3semaines) ont montré que :

L'évolution pondérale durant la première semaine du traitement chez les rats diabétiques (**D**) et les rats traités avec la propolis à 150 mg/kg (**Tr D1**) est pratiquement identique comparée aux témoins (**T**). Toutefois, une diminution du poids significative ($p \leq 0.05$) est marquée chez les rats diabétiques traités par la propolis à 300mg/kg (**Tr D2**) par rapport aux rats témoins (**T**) et rats diabétiques non traités (**D**), ainsi qu'une perte de poids hautement significative ($p \leq 0.001$) est marquée chez les rats diabétiques traités avec le Glibenclamide (**Tr STD**) comparativement aux rats témoins (**T**), et aux rats diabétiques (**D**) (**Fig 20**).

Pour la 2ème semaine du traitement, une diminution importante est observé du poids corporel est observé chez tous les rats diabétiques traités et non traités comparativement aux rats témoins (**T**), avec une diminution hautement significative ($p \leq 0.001$) chez les rats diabétiques (**D**), les rats diabétiques traités avec la propolis à 150 mg/kg (**Tr D1**) et les diabétiques traités avec le Glibenclamide (**Tr STD**), et une diminution très significative ($p \leq 0.010$) chez les rats diabétiques traités par la propolis à 300 mg/kg (**Tr D2**).

Les résultats de la troisième semaine affichent une diminution significative chez tous les rats diabétiques traités et non traités par rapport aux rats témoins (**T**), avec une différence hautement significative ($p \leq 0.001$) chez les rats diabétiques (**D**), et significative ($p \leq 0.05$) chez les rats

diabétiques traités par la propolis à dose de 150mg/kg (Tr D1) et 300 mg/kg (Tr D2), et très significative chez les rats diabétiques traités par la Glibenclamide à 5mg/kg , par contre les résultats enregistrent une augmentation significative ($P \leq 0,05$) pour les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 150mg/kg (Tr D1) et à dose de 300mg/kg (Tr D2) ainsi que les rats diabétiques traités par le standard (Tr STD) comparativement aux rats diabétiques (D).

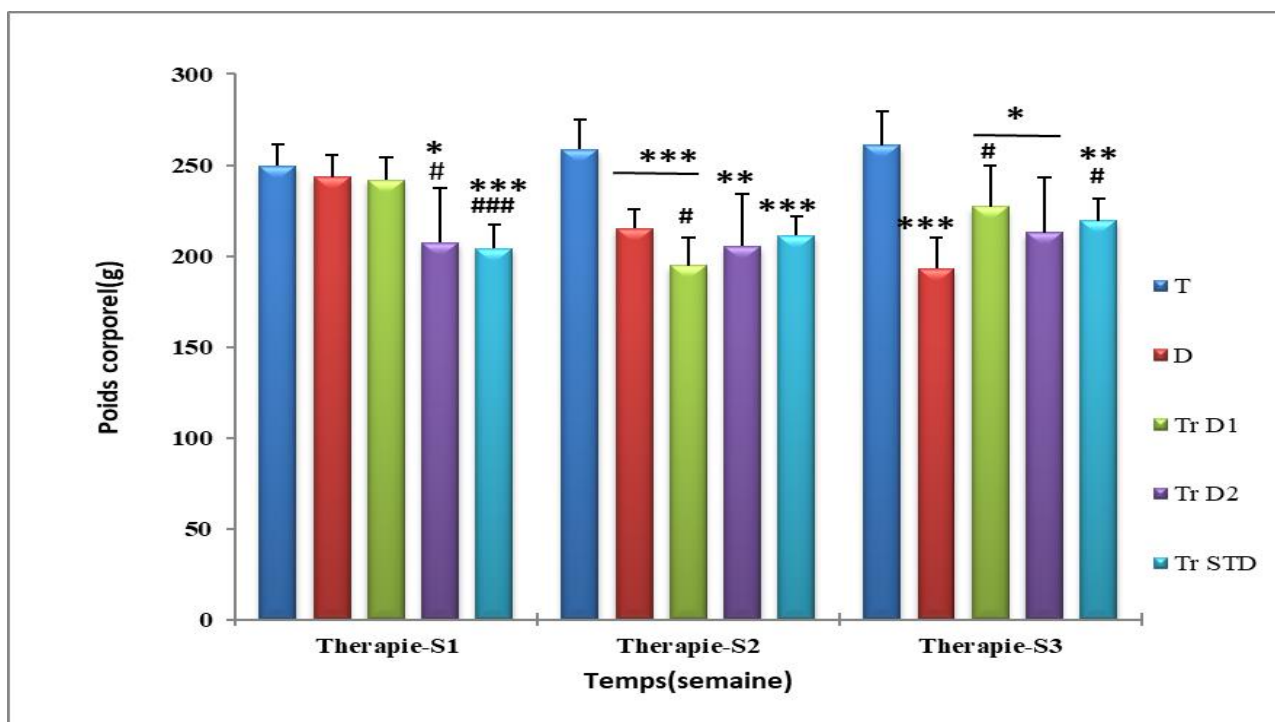


Figure20 : évolution pondérale moyenne pendant le traitement : **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». (*) comparativement au lot témoin (**T**) , (#) comparativement au lot diabétique (**D**) ; (*), (#) :significative ($p \leq 0,05$) , très significative ($p \leq 0,01$) , hautement significative ($p \leq 0,001$) .

2.2.Consommation de la solution :

Durant la phase précédant l'induction du diabète, on remarque que le volume de la solution consommé est pratiquement le même chez tous les rats avec une légère diminution chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 150 mg/kg (Tr D1) par rapport aux autres rats. (**Fig21**).

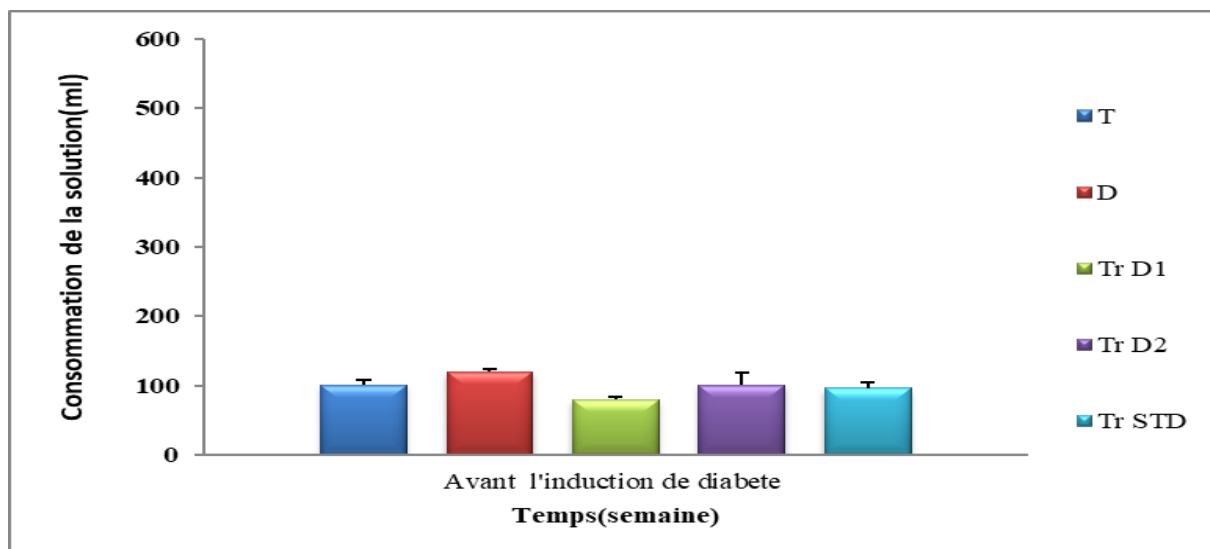


Figure 21 : consommation de la solution moyenne avant l'induction du diabète. **T** : témoins ; **D** : rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ».

Nous nous apercevons après l'induction du diabète que la consommation de la solution est fortement augmentée chez tous les rats diabétiques traités et non traités comparativement aux rats témoins (T) avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$) (**Fig 22**).

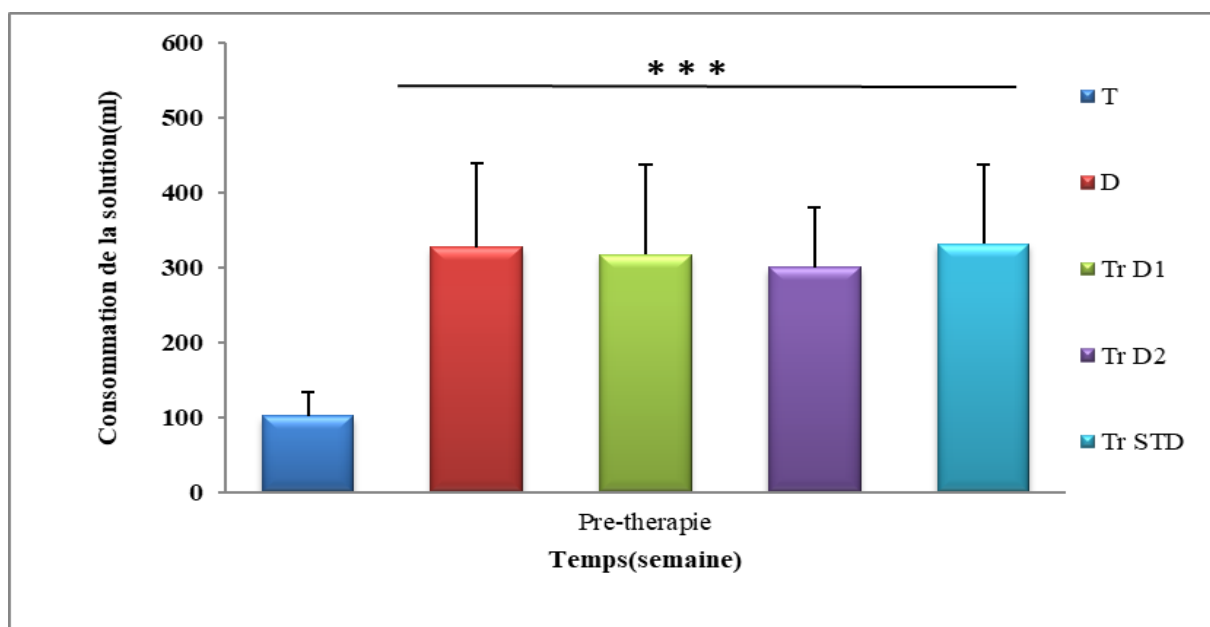


Figure 22 : consommation de la solution moyenne après l'induction du diabète et avant le traitement **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». Hautement significative ($P \leq 0,001$).

-Au cours de la phase postérieure à l'induction du diabète et au début du traitement, on constate une forte augmentation de la consommation de solution chez les rats diabétiques (D) ainsi que chez les rats diabétiques traités à dose de 150mg/kg de propolis (Tr D1), avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$) par rapport aux rats témoins (T) pendant les trois semaines du traitement. De plus, on note une légère augmentation chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 300mg/kg (Tr D2) pendant les deux premières semaines, avec une différence significative ($P \leq 0,05$) par rapport aux rats témoins (T).

-Cependant, on remarque une forte diminution de la consommation de la solution chez les rats diabétiques traités avec une dose de 300mg/kg de propolis (Tr D2), y compris les rats diabétiques traités par le standard (Tr STD), comparativement aux rats diabétiques (D) durant les trois semaines du traitement. Différence hautement significative ($P \leq 0,001$). En outre, les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 150mg/kg (Tr D1), ont montré une forte diminution avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$) au cours des deux dernières semaines de traitement par rapport aux rats diabétiques (D). (**Fig 23**).

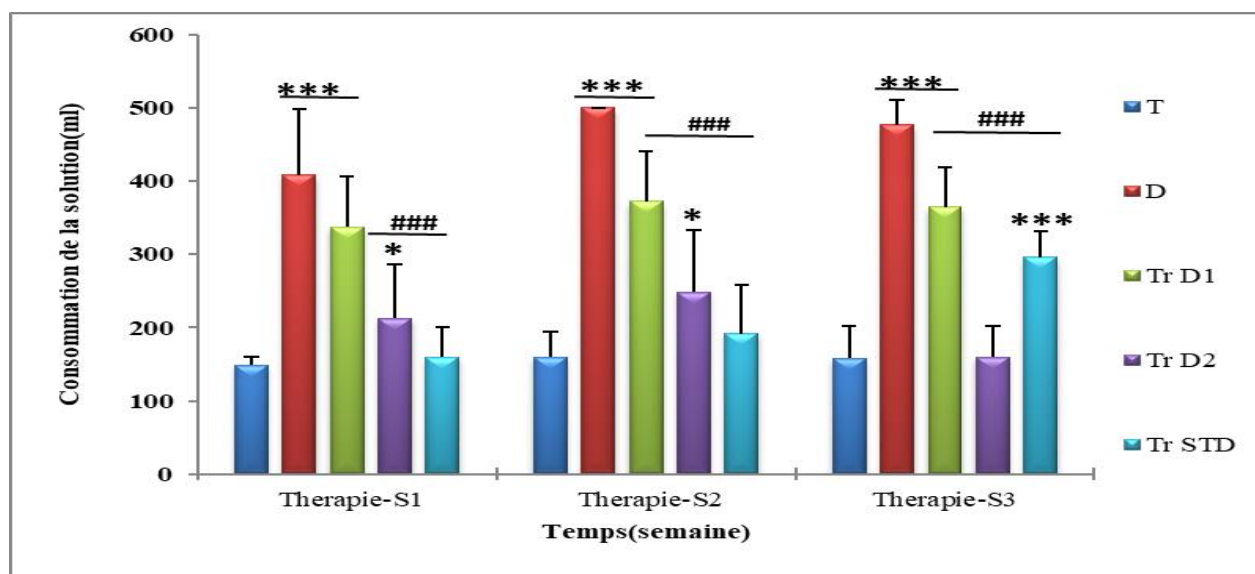


Figure 23 : consommation de la solution moyenne après l'induction du diabète et durant le traitement : **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». (*) comparativement au lot témoin (**T**), (#) comparativement au lot diabétique (**D**) ; (*), (#) : significative ($p \leq 0,05$), (**), (##) très significative ($p \leq 0,01$), (***) , (###) hautement significative ($p \leq 0,001$) .

Après le traitement, on remarque que la quantité de la solution consommée est fortement augmentée chez tous les rats diabétiques traités et non traités comparativement aux rats témoins (T) sauf les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 300mg/kg avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$). Par contre, on observe une forte diminution chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 150mg/kg (Tr D1) et 300mg/kg (TrD2) et les rats diabétiques traités par le standard (Tr STD) par rapport aux rats diabétiques (D). Différence hautement significative ($P \leq 0,001$). (Fig 24)

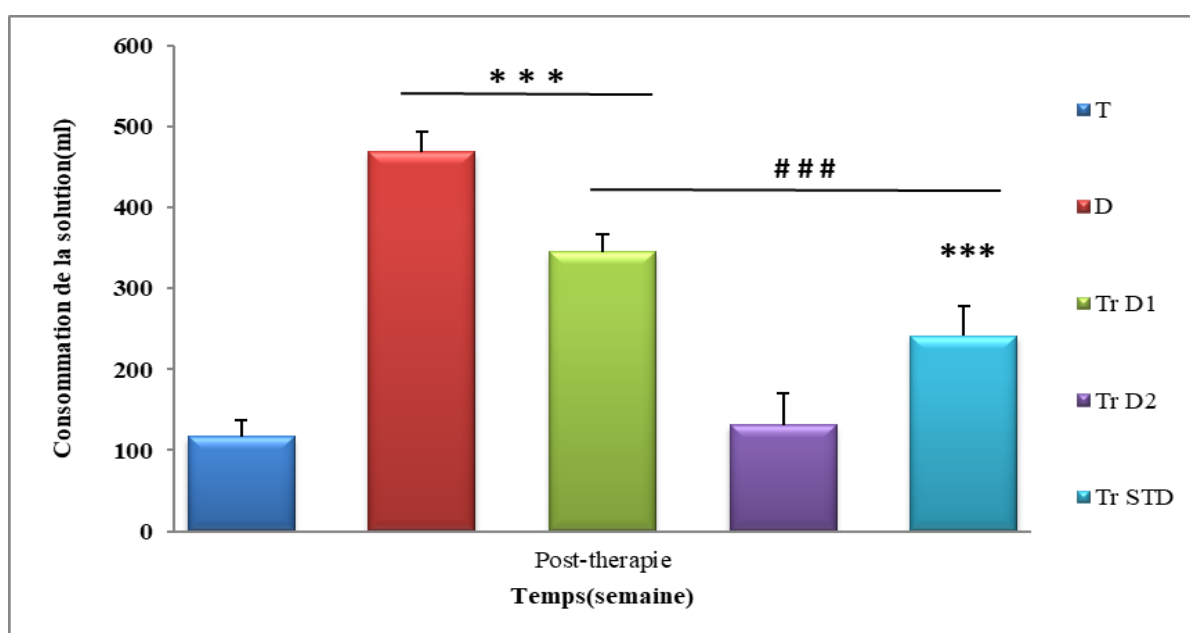


Figure 24 : consommation de la solution moyenne après l'induction du diabète et durant le traitement **T** : témoins ; **D** : rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». (*) Comparativement au lot témoin (**T**), (#) comparativement au lot diabétique (**D**) ; (***) , (###) hautement significative ($p \leq 0.001$).

2.3. Glycémie :

En se basant sur l'analyse obtenue après l'induction du diabète par l'injection intra-péritonéal de STZ, et avant le traitement, une hyperglycémie est remarquée chez tous les rats diabétiques, traités et non traités, comparativement aux rats témoins (T), avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$). (Fig 25)

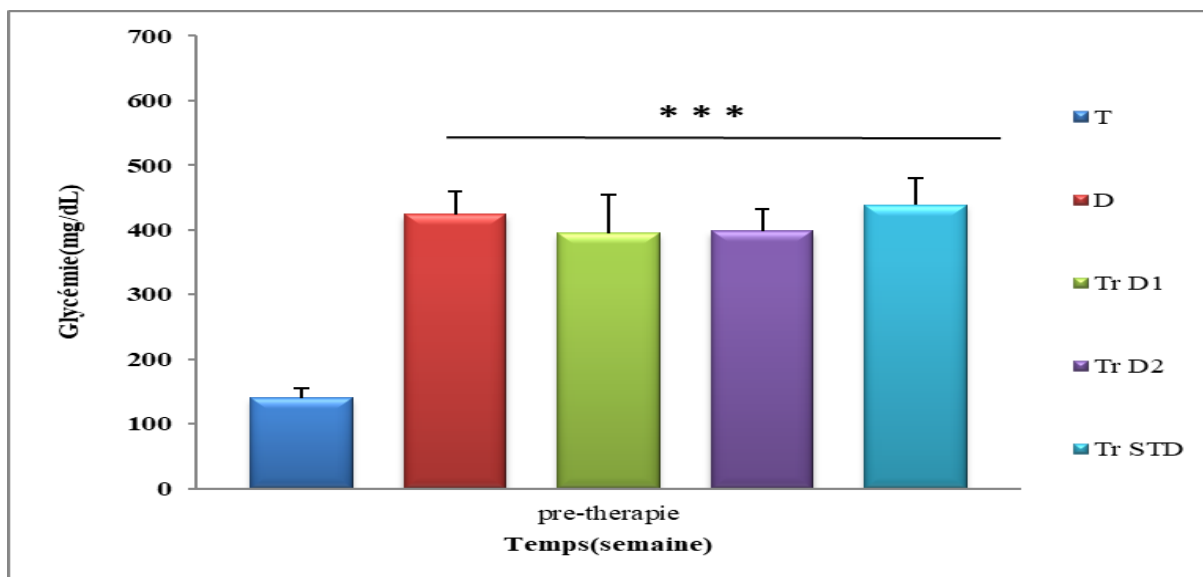


Figure 25 : le taux de glucose moyen après l'induction du diabète et avant le traitement, **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». *** $P \leq 0,001$.

Les résultats du traitement au cours des trois semaines suivant l'induction du diabète se manifestent par :

Une hyperglycémie chez tous les rats diabétiques, qu'ils aient été traités ou non, comparativement aux rats témoins (T) pendant toute la période du traitement, avec une différence hautement significative ($P \leq 0,001$). Cependant, une forte diminution de taux de glucose est observée chez les rats diabétiques traités à dose de 300mg/kg (Tr D2) de propolis au cours de la première semaine de traitement, ce qui a entraîné une différence hautement significative ($P \leq 0,001$), ainsi que chez les rats diabétiques traités par le standard (Tr STD), comparativement aux rats diabétiques (D). Différence très significative ($P \leq 0,01$). En ce qui concerne les rats diabétiques traités avec une dose de 150mg/kg de propolis (Tr D1), ils ont reconnu une diminution importante de taux de glucose par rapport aux rats diabétiques (D) au cours de la deuxième semaine du traitement, avec une différence significative ($P \leq 0,05$). Enfin, pour la troisième semaine du traitement, les rats diabétiques traités par une dose de 300mg/kg de propolis (Tr D2) ont démontré une réduction de la glycémie comparativement aux rats diabétiques (D), avec une différence très significative ($P \leq 0,01$) (**Fig 26**).

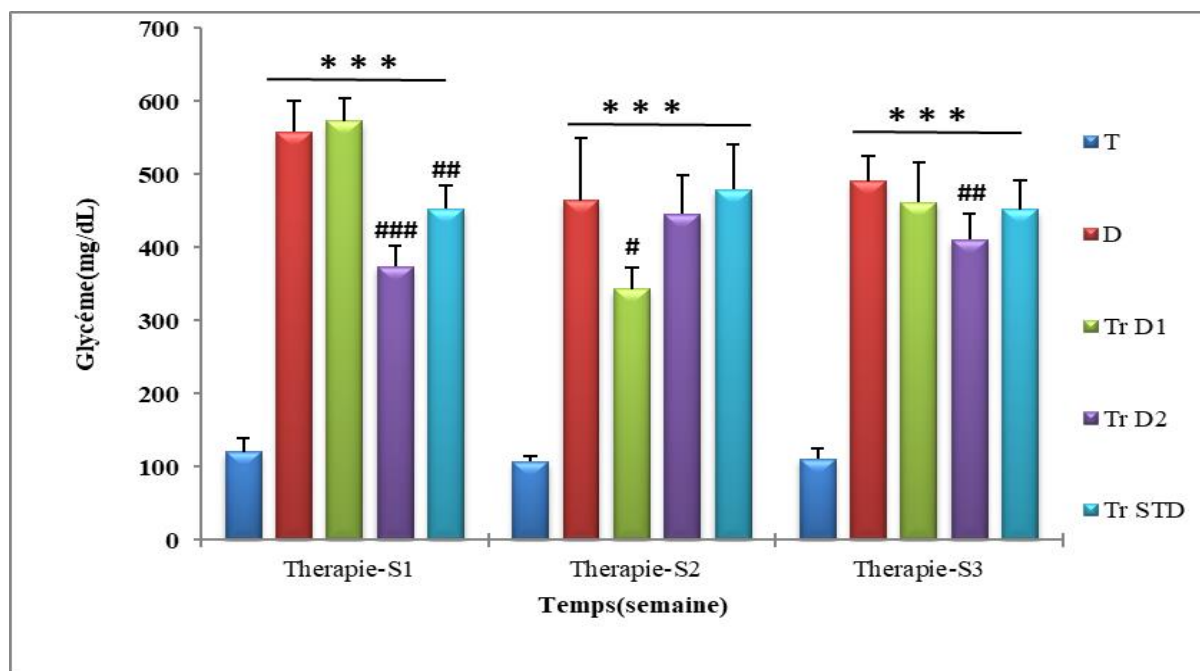


Figure 26 : le taux de glucose moyen après l'induction du diabète et durant le traitement **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». (*) comparativement au lot témoin (**T**) , (#) comparativement au lot diabétique (**D**) ; (*), (#) :significative ($p \leq 0.05$) , (**), (##) très significative ($p \leq 0.01$) , (***) , (###) hautement significative ($p \leq 0.001$) .

-D'après les résultats obtenus après le traitement, une hyperglycémie est observée chez tous les rats diabétiques traités et non traités par rapport aux rats témoins (T). Différence hautement significative ($P \leq 0,001$). Cependant, une légère diminution est également observée chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 150mg/kg (Tr D1) et les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 300mg/kg (Tr D2) comparativement aux rats diabétiques (D). (**Fig 27**).

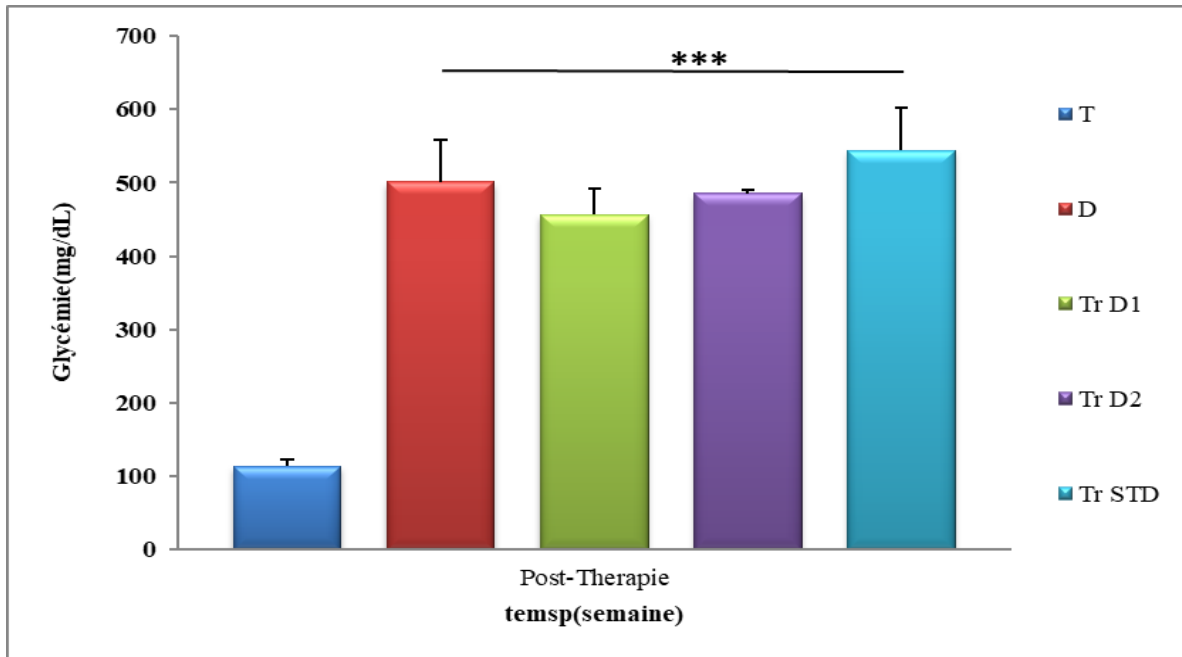


Figure 27 : le taux de glucose moyen après le traitement. **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standard « Glibenclamide 5mg/kg ». *** $P \leq 0,001$.

3. Etude histologique :

3.1. Histologie du tissu pancréatique :

L'étude histologique du tissu pancréatique chez les rats témoins (T) présente un aspect normal des îlots de Langerhans en taille, forme et en nombre normaux, sans manque cellulaire à leurs niveaux. Selon l'architecture physiologique, ces cellules glandulaires endocrines sont dispersées au sein du parenchyme exocrine pancréatique.

Contrairement au lot diabétique (D) qui révèle à l'histologie un aspect irrégulier avec une diminution de la taille des îlots de Langerhans et une diminution importante de leur nombre. De plus un réarrangement de la forme polygonale des îlots pancréatique avec une raréfaction des cellules endocrines comparativement aux rats témoins.

Cependant l'histologie du tissu pancréatique chez les rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1) et à 300mg/kg (Tr D2) évoque un aspect presque similaire à l'état physiologique des rats témoins (T), les îlots paraient sains avec des formes arrondies ou polygonales bien délimitées, on observe aussi que le nombre des îlots est plus nombreux que les rats diabétiques (D), et moins que les rats témoins (T).

En revanche, le groupe diabétique traité avec le glibenclamide à 5mg/kg (Tr STD) a montré un aspect structurel hétérogène des îlots de Langerhans et une forme polygonale remaniée tel que le groupe diabétique (D). (**Figure 28**).

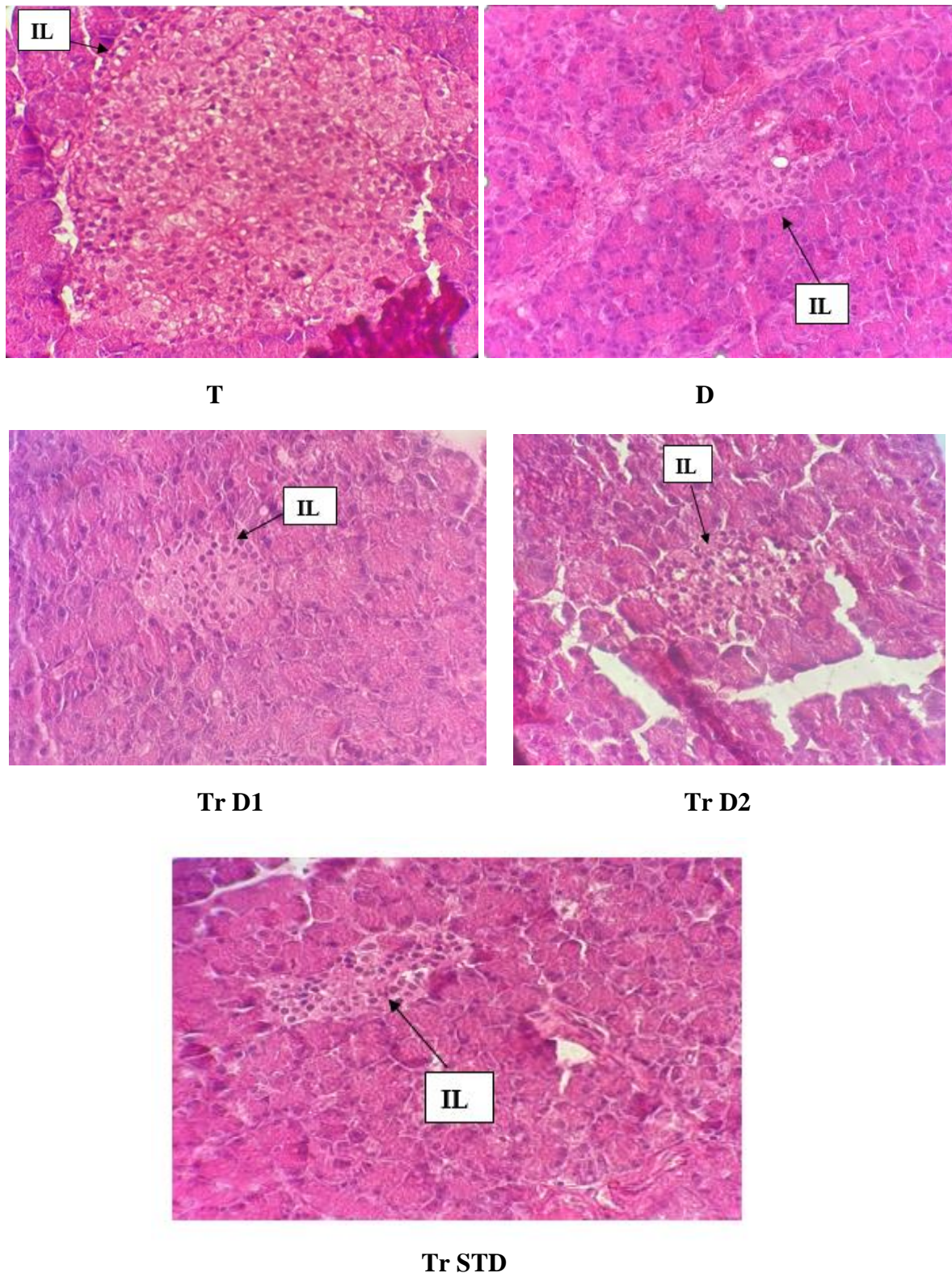


Figure 28 : coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins (T), les rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1), les rats diabétiques traités par la propolis à 300mg/kg (Tr D2), les rats diabétiques traités par le standard glibenclamid à 5mg (Tr STD). (Coloration par hématoxyline + éosine).GR (X40).
IL : îlots de Langerhans.

3.2. Histologie du tissu hépatique :

L'examen de l'histologie du foie chez les rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1), à 300mg/kg (Tr D2) et par glibenclamid à 5mg/kg (Tr STD) révèle un aspect architectural hépatique normal en présence d'hépatocytes et de sinusoides hépatiques qui sont disposés en plaques radiales à partir de la veine centrale, ainsi qu'il est similaire à celui du groupe témoin (T). En effet, on observe que les tissus hépatiques des lots traités sont presque sains que le foie du lot témoin (T) sans hépatotoxicité ou des infiltrats inflammatoires.

En revanche, le tissu hépatique du lot diabétique (D) a montré une perturbation de lobules hépatiques. (**Fig 29**).

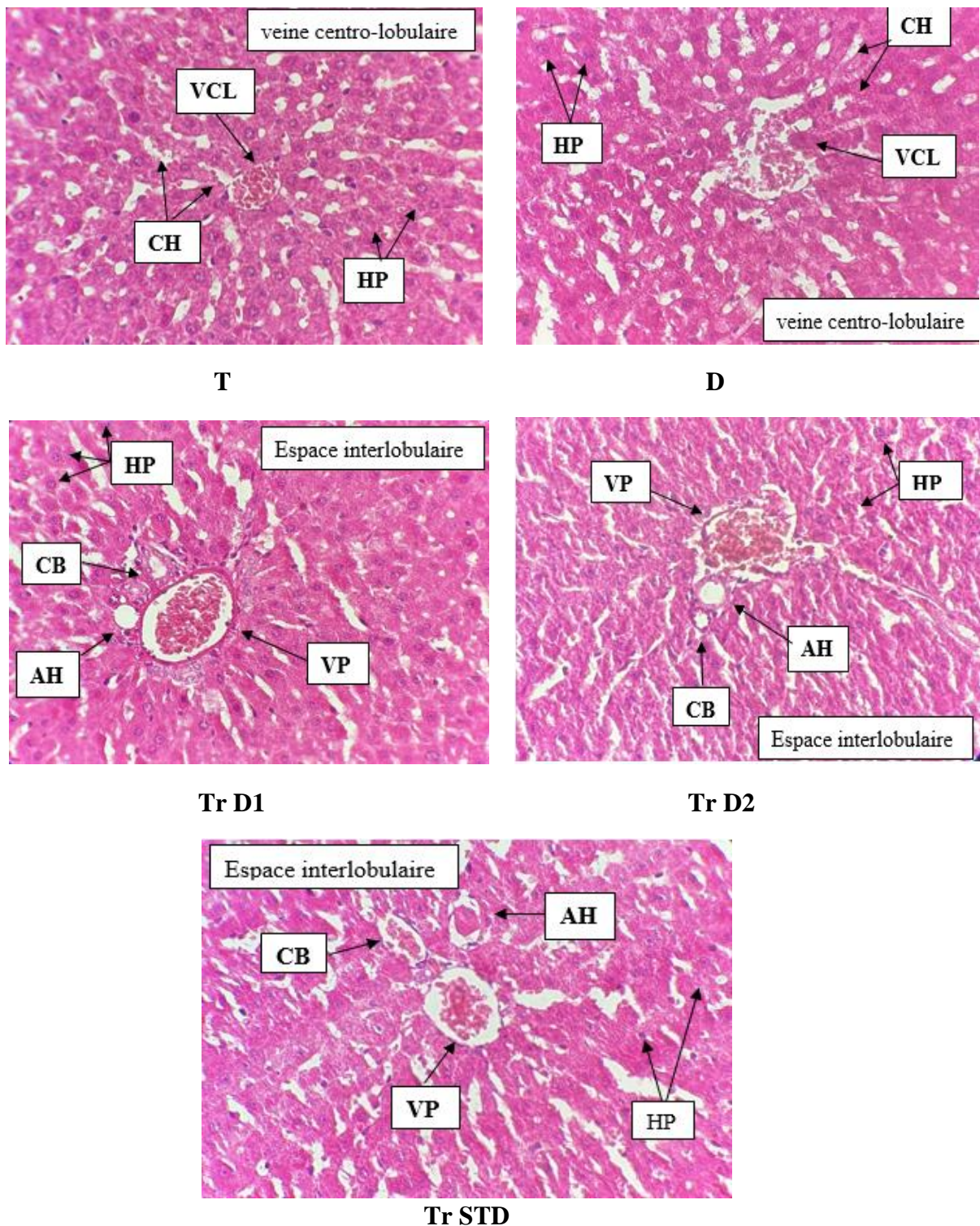


Figure 29: coupes histologiques du tissu hépatique chez les rats témoins (T), les rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1), les rats diabétiques traités par la propolis à 300mg/kg (Tr D2), les rats diabétiques traités par le standard glibenclamid à 5mg (Tr STD). (Coloration par hématoxyline + éosine). GR (X40). **HP** : hépatocytes, **VCL**: veine centro-lobulaire, **CH** : cellules hépatiques, **VP** : veine porte, **AH** : artère hépatique, **CB** : canal biliaire.

3.3. Histologie du tissu rénal :

L'examen microscopique des lots d'expérimentation est identique et montre un parenchyme rénal normal avec une dilatation des canaux, sans atteinte des glomérules, ni des tubules rénaux et sans nécrose tissulaire. De plus, nous notons l'absence de signes histologiques de néphropathie diabétique, notamment, absence de glomérulosclérose et de micro angiopathie diabétique (**Figure 30**).

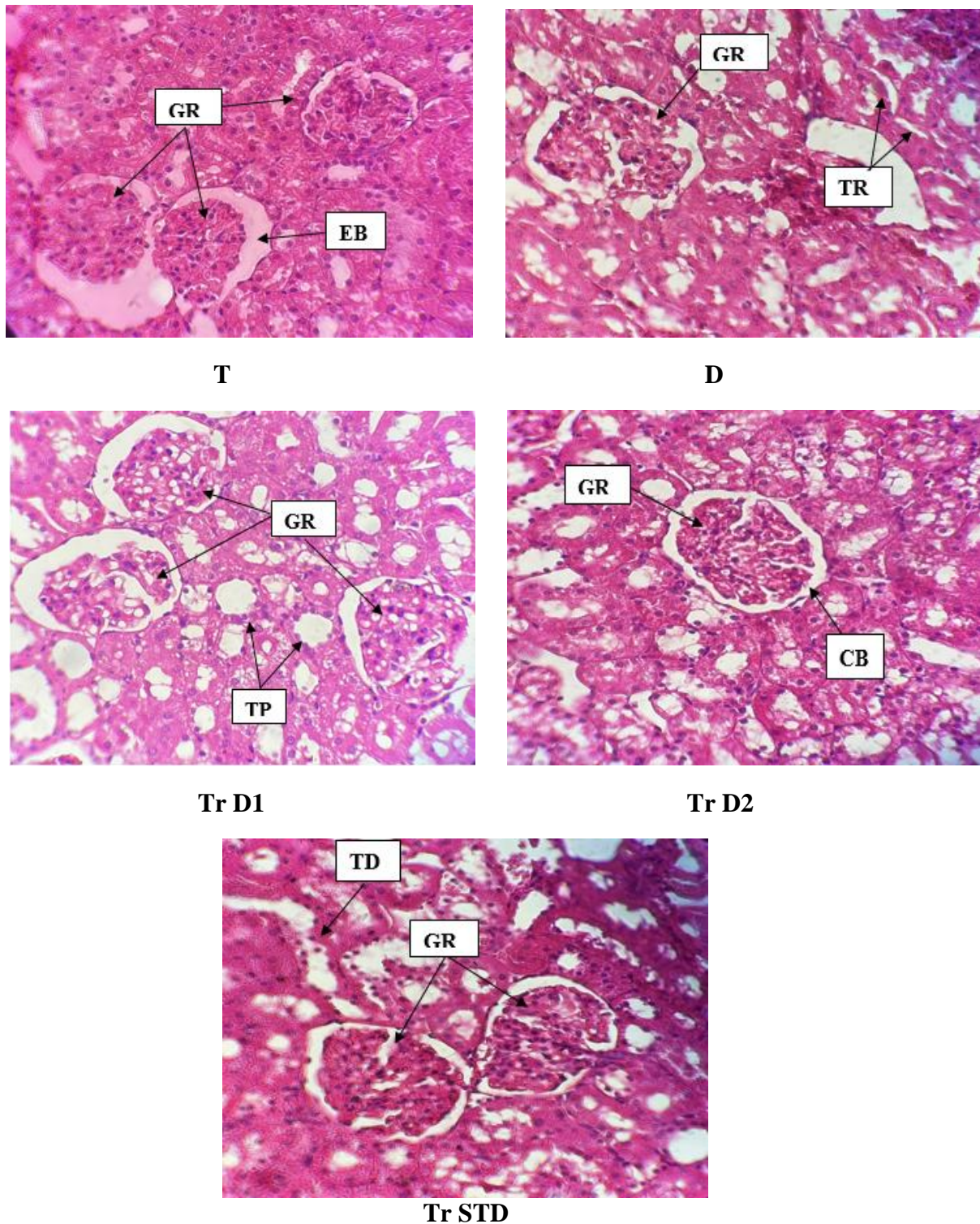


Figure 30: coupes histologiques du tissu rénal chez les rats témoins (T), les rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1), les rats diabétiques traités par la propolis à 300mg/kg (Tr D2), les rats diabétiques traités par le standard glibenclamid à 5mg (Tr STD). (Coloration par hématoxyline + éosine). GR (X40). **GR** : glomérules rénaux, **TR** : tubules rénaux, **EB** : espace de Bowman, **TP** : tubule contourné proximal, **TD** : tubule contourné distal, **CB** : capsule de Bowman.

Discussion :

Le diabète est une maladie complexe qui présente des mécanismes physiopathologiques et une détermination génétique ainsi que la genèse de ses complications. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies métaboliques caractérisées principalement par une hyperglycémie qui se résulte d'un défaut de sécrétion, d'action de l'insuline ou des deux anomalies associées (**OMS.2002**). En outre les complications aiguës du diabète et l'hyperglycémie chronique entraînent des complications dégénératives plus ou moins graves qui touchent le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs (**Capet et al. 1999**)

Effectivement, de nombreuses recherches sont en cours pour élaborer divers traitements préventifs de l'hyperglycémie à base de plantes médicinales et de produits apicoles, dans le but de retarder l'apparition de complications et de réduire la mortalité associée au diabète.

Comme la propolis est reconnu depuis des siècles pour ses bienfaits pour la santé, tels que ses propriétés antibactériennes, antioxydantes, anti-inflammatoires, cicatrisantes et antidiabétiques, nous avons décidé de nous pencher sur ce remède naturel. Ces propriétés sont liées à sa composition chimique complexe, qui contient de nombreux composés actifs, tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les terpènes. Cependant, il est important de noter que les propriétés de la propolis peuvent varier en fonction de la source botanique, de la région géographique et de la méthode d'extraction utilisée.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'activité antidiabétique de la propolis chez les rats wistar. La glycémie et les paramètres biologiques ont été évalués pendant deux mois après l'expérimentation. Les rats ont été sacrifiés à la fin de la période pour étudier les paramètres histologiques et biologiques.

-Dans tous les groupes diabétiques, la provocation du diabète a entraîné une perte de poids comparativement au groupe témoin (T), cela concorde avec ceux rapportés par **Manna et al. (2010)**, qui ont démontré que l'hyperglycémie provoque une diminution de la masse corporelle. Les résultats suggèrent que l'administration de STZ a un impact négatif sur le poids corporel, ce qui est cohérent avec les études menées par **Wu et Huan (2008)** et **Furmun (2015)**. Selon **Pepato et al. (1996)**, la diminution du poids corporel pourrait être causée par la dégradation des protéines structurelles et des graisses en raison d'un manque de glucides pour le métabolisme énergétique. En revanche, l'utilisation de la propolis a montré une amélioration du poids corporel durant le traitement chez les rats diabétiques traités avec une dose de 150mg/kg (Tr D1) de propolis ainsi qu'une stabilité de poids chez les rats diabétiques traités à dose de

300mg/ kg (Tr D2). Ces résultats sont similaires de ceux rapportés par **Nelly Rivera-Yañez (2018)**, **El-Sayed et al (2009)**, **Wei Zhu et al (2010)**, **Oladayo (2016)**, qui ont conclu que la propolis avait un effet protecteur contre la perte de poids corporel.

Dans un deuxième temps, ces critères nous ont également permis d'évaluer la quantité de solution consommée par les groupes de rats pendant une période de 35 jours. Les résultats ont révélé une augmentation significative de la consommation d'eau chez les rats diabétiques (D) par rapport aux rats témoins (T), avant et après l'induction du diabète. Cette observation correspond à un état de polydipsie chez les rats diabétiques, ce qui est en ligne avec les résultats rapportés par **Akbarzadeh et al. (2007)**

Ce pendant, une amélioration hautement significative est remarquée chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 300mg/kg (Tr D2) durant et après le traitement en comparant avec les rats diabétiques non traités (D) ainsi qu'une stabilité chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 150mg/kg (Tr D1).

-La glycémie désigne la concentration de glucose présente dans le sang d'un individu. Cette concentration peut varier en fonction de l'heure de la journée, de l'alimentation, de l'intervalle depuis le dernier repas et des activités physiques réalisées (**Lott, 1975**). La glycémie à jeun est évaluée normalement entre 0,55 et 1,15 gramme de glucose par litre de sang (**Dingeon, 1975**).

En effet, lors de notre étude sur l'évaluation glycémique, on a révélé une hyperglycémie chez tous les rats reconnus diabétiques 72 heures après l'injection de la streptozotocine (STZ) comme décrit par **Furman en 2015**. Cependant, d'après **El Adaouia Taleb, R., Djebli., N. et al (2020)**, cette observation a été remarquée 48 heures après l'injection. Ces résultats sont similaires à ceux de **Wu et Huan (2008)** et **Furmun (2015)**. Une étude menée par **Wi et al. (1998)** a démontré que l'effet hyperglycémiant de la streptozotocine était en grande partie attribuable à une altération de la clairance du glucose à partir de la circulation sanguine.

Durant le traitement du diabète, une bonne amélioration est marquée chez les rats diabétiques traités par les deux différentes doses de propolis Tr D1 (150 mg/kg) et en particulier Tr D2 (300mg/kg). Nos résultats suggèrent que le traitement à base de propolis a entraîné une diminution du taux de glucose sanguin, probablement en raison de sa teneur en flavonoïdes et en polyphénols qui possèdent des propriétés anti-oxydantes importantes en inhibant la lipopéroxydation de l'acide linoléique (**Kumazawa et al., 2004**).

D'après les résultats obtenus après le traitement, une légère amélioration est observée chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose 150mg/kg (Tr D1) ainsi que la dose 300mg/kg (Tr D2) comparativement aux rats diabétiques. Ces résultats ont été d'accord avec les résultats des travaux d'**Oladayo (2016)**, **Al-Hariri et al(2011)**, **Wei Zhu et al (2010)**, **Nelly Rivera-Yañez et al (2018)**, **Abbas Hadi (2014)**. Ce qui prouve que la propolis a un effet hypoglycémiant.

A propos de l'étude anatomo-pathologique des organes prélevés à savoir : le pancréas, le foie, et les reins effectué au dénouement de notre expérimentation.

L'étude histologique pancréatique a confirmé les résultats sus cités. En effet, l'observation microscopique des îlots pancréatiques chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T) a révélé des dommages sévères tel que le réarrangement de la forme polygonale des îlots pancréatiques avec une raréfaction des cellules endocrines, causés par la streptozotocine (STZ). Des observations similaires ont été mentionnées précédemment par différents auteurs (**Adeyemi et al., 2010 ; El-Fouhil et al., 2013; Eleazu et al., 2013**).

Bien que l'action cytotoxique des cellules β de Langerhans par la STZ n'ait été précisément élucidée, elle serait probablement liée à la méthylation de l'ADN provoquée par cet agent diabétique en agissant comme un donneur d'oxyde nitrique au niveau des cellules pancréatiques. La streptozotocine pourrait éventuellement inhiber les enzymes antioxydantes, notamment la superoxyde dismutase, augmentant ainsi la production de superoxyde, qui est responsable des dommages effectués au niveau de l'ADN. De plus, les cellules β sont particulièrement sensibles aux dommages causés par l'oxyde nitrique et les radicaux libres générés par la STZ, vue leur quantité insuffisante d'enzymes antioxydantes (**Spinas, 1999**).

A propos de l'observation microscopique des îlots pancréatiques des rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1) et à 300mg/kg (Tr D2) est presque similaire à celle du groupe témoin (T), une amélioration de la morphologie avec des contours réguliers et une restauration du nombre d'îlots de Langerhans et les cellules endocrines ont été largement observées. Ce qui explique que l'administration de l'extrait de propolis a réduit positivement les dommages et les changements induits par l'agent diabétogène (STZ) au niveau des îlots pancréatiques, ainsi qu'une amélioration de l'hyperglycémie pendant et après le traitement, grâce à ses composés phénoliques essentiels connus pour leur effet antioxydant. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par (**Melek et al. (2019) El Rabeyet al(2017)**).

Tandis que, le traitement par le Glibenclamide à 5mg/kg n'a pas vraiment rétabli les changements pancréatiques résultants de l'induction du diabète, ce qui confirme que son

mécanisme d'action implique principalement l'activation de la sécrétion d'insuline et non la régénération des cellules endocrines. Ces observations n'ont pas été conformes aux résultats rapportés par (**Ahmed et al. 2010**), qui ont constaté une régénération des cellules β suite au traitement avec le Glibenclamide.

L'ensemble des résultats histologiques du tissu pancréatique des rats d'expérimentation sont compatibles avec les résultats de la glycémie.

L'examen histologique du tissu hépatique des rats d'expérimentation a montré un aspect similaire chez le lot diabétique (D), les lots diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1) et à 300mg/kg (Tr D2) et chez le lot traité par le Glibenclamide à 5mg/kg (Tr STD), comparativement au lot témoin (T). De fait, on a observé des hépatocytes et des sinusoides hépatiques normales sans turgescence des veines lobulaires et portales, et avec absence d'infiltrat leucocytaire portale ou péri-portale. Ces observations n'ont pas été conformes aux résultats rapportés par (**Ramesh et al., 2007 ; Abolfathi et al., 2012 ; Eleazu et al., 2013**).

D'autre part, l'analyse histologique du tissu rénal chez les lots d'expérimentation montre un parenchyme rénal normal sans aucune lésion ou irrégularité de l'espace de Bowman, ainsi qu'une absence d'une nécrose, de glomérulosclérose et de micro angiopathie diabétique.

D'après les résultats obtenus dans cette étude, il serait approprié de suggérer le potentiel antidiabétique de propolis chez les rats diabétiques induits par la streptozotocine. Probablement, les molécules actives telles que les composés phénoliques joueraient un rôle décisif dans l'activité antidiabétique en piégeant les radicaux libres et en réparant les cellules pancréatiques. En outre, il a été également démontré que les doses de propolis étudiées étaient largement efficaces pour rétablir l'hyperlipidémie ainsi que l'atténuation des dommages au niveau du pancréas et du foie résultant des complications associées au diabète.

Conclusion et perspectives

Notre recherche contribue à l'évaluation de l'activité antidiabétique in vivo du traitement naturel « la propolis » chez des rats femelles de la souche Wistar d'un poids corporel de 245 ± 10 g.

Aucun effet remarquable ou de mortalité a été signalé après le test de toxicité aigüe de la propolis pendant 14 jours d'observation. En effet, les rats traités n'ont montré aucun changement ni de troubles dans leurs comportements.

Une induction du diabète a été faite afin d'évaluer l'effet antidiabétique de notre produit naturel. Cette opération a été réalisée par une injection (IP) unique de la streptozocine (STZ) à raison de 60mg/kg chez tous les lots d'expérimentation sauf le lot témoin (T).

Notre protocole expérimental a duré cinq semaines au cours de lequel de différents paramètres biologiques ont été évalués : (l'évolution pondérale, la consommation d'eau et la mesure de la glycémie). Les rats sont maintenus à jeun pendant 12 heures, ensuite ils sont sacrifiés. Etude histologique du tissu pancréatique, hépatique et rénal a été réalisée.

Après l'induction du diabète, une perte de poids a été remarquée chez tous les groupes diabétiques comparativement au groupe témoin (T). En revanche, l'utilisation de la propolis comme un traitement naturel a montré une amélioration du poids corporel durant la période de traitement chez les groupes diabétiques traités à dose de 300mg/kg en particulier à dose de 150mg/kg.

Une augmentation hautement significative de la consommation d'eau a été remarquée après l'injection de la streptozocine (STZ) et au début de la période thérapeutique chez tous les rats diabétiques traités (Tr D1, Tr D2, Tr STD) et non traités par rapport aux rats témoins (T).

Cependant, une stabilité chez les rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1), ainsi qu'un amendement hautement significatif a été constaté chez les rats diabétiques traités par la propolis à 300mg/kg (Tr D2) durant et après la période de traitement.

Les deux paramètres biologiques étudiés « l'évolution pondérale et la consommation d'eau » affirment les symptômes du diabète chez les rats ayant reçu l'injection intrapéritoniale de la streptozotocine (STZ) notamment une perte de poids et une polydipsie.

La glycémie mesurée après 72 heures de l'induction du diabète démontre une hyperglycémie (supérieure à 250mg/dl) chez tous les rats qui ont reçu la STZ

(rats diabétiques «D, Tr D1, Tr D2, Tr STD») comparativement aux rats ayant reçu le tampon de citrate (rats témoins «T»). Cela confirme l'effet hyperglycémiant de la streptozotocine.

Néanmoins, une amélioration du taux de glycémie a été observée durant et après le traitement chez les rats, diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1) et à 300mg/kg (Tr D2) par rapport aux rats diabétiques (D).

Concernant les résultats de l'étude histologique, l'examen microscopique du tissu pancréatique de lot témoin (T) présente un aspect normal des îlots de Langerhans en taille, forme et en nombre normaux avec un parenchyme tissulaire endocrinien selon l'architecture physiologique. Par contre le lot diabétique (D) démontre un aspect irrégulier avec une réduction de la taille et de nombre des îlots de Langerhans, ainsi qu'une atrophie avec une raréfaction des cellules endocrines.

L'histologie du tissu pancréatique des rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1) et à 300mg/kg (Tr D2) révèle un aspect presque similaire à l'état physiologique des rats témoins (T), une amélioration de l'état des îlots de Langerhans avec des formes arrondies ou polygonales bien délimitées contrairement aux rats diabétiques (D).

Cependant, le lot diabétique traité par le glibenclamid (Tr STD) à 5mg/kg a montré une forme polygonale remaniée similaire à celle du lot diabétique (D).

L'observation microscopique du tissu hépatique démontre un aspect architectural hépatique normal en présence d'hépatocytes et de sinusoides hépatiques, et en absence d'hépatotoxicité et d'inflammation portale ou pré portale (hépatite) chez tous les rats diabétiques traités par la propolis à 150mg/kg (Tr D1), à 300mg/kg (Tr D2) et par le standard glibenclamid (Tr STD) à 5mg/kg. En effet, on observe que les tissus hépatiques des lots traités sont presque sains que le foie du lot témoin (T).

En revanche, le tissu hépatique du lot diabétique (D) a montré une perturbation de lobules hépatiques.

L'aspect histologique du tissu rénal chez tous les rats d'expérimentation est identique et montre un parenchyme rénal normal avec une dilatation des canaux, sans nécrose et en absence de néphropathie diabétique.

D'après, nos résultats on trouve que le traitement naturel choisi dans notre étude « la propolis » a exercé une diminution du taux de glucose sanguin, probablement grâce à sa teneur en

flavonoïdes et en polyphénols qui possèdent des propriétés anti-oxydantes importantes en inhibant la lipopéroxidation de l'acide linoléique. Alors, on peut résoudre que la propolis est un agent naturel possédant des propriétés antidiabétiques et hypoglycémiantes pouvant prévenir, contrôler ou soigner le diabète.

Cette recherche pourrait éventuellement être approfondie et développée dans le futur, pour cela un ensemble de propositions est envisagé à savoir :

- Prolongation de la période du traitement.
- Utilisation d'autres formes de propolis avec de différentes doses.
- Elaborer d'autres voies d'administration.
- Étudier d'autres paramètres biologiques et biochimiques.

*Références
bibliographiques*

(A)

- Abolfathi AA, Mohajeri D, Rezaie A, Nazeri M (2012). Protective Effects of Green Tea Extract against Hepatic Tissue Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012: 740671. DOI: 10.1155/2012/740671.
- ADEDAPO AA, MOGBOJURI OM, EMIKPE BO. 2009. Safety evaluations of the aqueous extract of the leaves of *Moringa oleifera* in rats. *J. Med. Plants Res.*, 3: 586- 591. DOI: <http://www.academicjournals.org/JMPR>.
- Adeyemi D.O. Komolafe, O.A. Adewole O.S. Obuotor E.M. Abiodun A.A. & Adenowo T.K. (2010). Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata*. *Folia Morphologica*, 69(2), 92–100. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20512759>.
- AISSOU, K ; Boudjelal , Z (2017) . Potentiel prébiotique DE moringa oleifera mémoire de master, Université A. MIRA – Bejaia, Algérie. P. 3.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M. R., Jamshidi, S. H., Farhangi, A., Verdi, A. A., ... & Rad, B. L. (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22, 60-64.
- Al-Hariri, M., Eldin, T. G., Abu-Hozaiifa, B., & Elnour, A. (2011). Glycemic control and anti-osteopathic effect of propolis in diabetic rats. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 377-384.
- Alin (1996) In Moudir, N. (2004). Les polyphénols de la propolis algérienne. [mémoire de magister, université Mohamed Boudiaf, M'Sila, Algérie].
- Amigou M. (2016). Les résidus de médicaments vétérinaires et de pesticides dans les produits apicoles alimentaires (miel, pollen, gelée royale et propolis). Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, pp. 139, 27-41.

- Amoros M, Simoes CM, Girre L, et al. (1992) Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod* 55: 1732–40.
- 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.
- Apimondia - standing commission of apitherapy (2001) *Traité d'Apithérapie, La médecine par les abeilles [cédérom] v.1.01 PC-Mac* Produit par Api-Ar International SA R Brussels. 2001 ISBN: 2- 9600270-0-0.
- Azzi R, Djaziri R, Lahfa F, Sekkal F.Z, Benmehdi H, Belkacem N, 2012. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. *Journal of Medicinal Plants Research* Vol. 6(10), pp. 2041-2050.

(B)

- Bankova V, Christov R, Delgado Tejera A. (1998): Lignans and other constituents of propolis from the Canary Islands, *Phytochemistry* 49 1411–1415.
- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 114-117.
- Bankova V, Christov R, Kujumgiev A, Marcucci M.C, (1995). Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis, *Z. Naturforsch. C* 50. 167– 172.
- Banskota, A.H., Tezuka, Y., Kadota, S., 2001. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytotherapy Research* 15, 561 571. <https://doi.org/10.1002/ptr.1029>.
- Bazi A. Profils clinique et bactériologique de l'atteinte des extrémités chez les patients diabétiques à l'hôpital du Mali. [Internet] [Thesis]. USTTB; 2021 [cité 3 avr 2022].

Références bibliographiques

- Bellakhdar J, Claisse R, Fleurentin J, Younos C, 1991. Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoeia. *J. Ethnopharmacol.* 35: 123-143.
- Blanc M, 2010. Propriétés et usage médical des produits de la ruche, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Limoges. Thèse de Doctorat.
- Bogdanov S. (2016): Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review, *Bee Product Science*, 6.
- Boisard, S. (2014). Caractérisation chimique et valorisation biologique d'extraits de propolis (Doctoral dissertation, Université d'Angers).
- Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Lanaro a, Russo a, Capasso F, Et al. (2002): Phytochemical compounds involved in the anti – inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*; 73(1):53-63.
- BOUARE I, 2022-Plantes medicinales utilisees dans le traitement traditionnel du diabete, sources de molecules antidiabetiques comme la metformine issue de galega officinalis l fabaceae, these de doctorat, faculte de pharmacie de bamako, 110p .
- Bouhouche I (2014). Etude comparative de l'alloxane et de la streptozocine dans le diabète expérimental chez le rat blanc. Etude histologique du pancréas endocrine et la variation des paramètres sanguins. Thèse Magister, Université Constantine 1.
- Brue, T., (2005). Diabètes, Edition Larousse .Paris :pp160.
- Bruneau, (2012). Récolte de la propolis. https://www.apiservices.biz/documents/articles-fr/recolte_propolis.pdf.
- Bueno-Silva B., Franchin M., de FreitasAlves C., Denny C. , Colon D. F. , Cunha T. M., ...&Rosalen P. L. (2016). Main pathways of action of Brazilian red propolis on the modulation of neutrophils migration in the inflammatory process. *Phytomedicine.*;23(13): 1583-1590.

Références bibliographiques

- Burdock, G. A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical toxicology*, 36(4), 347-363.
- Buyschaert, M., (2012). *Diabétologie clinique 4 ème édition .de Boeck ,paris ,France*, 9-10-15-23-29-34.

(C)

- Cacace JE et Mazza G. (2002). Extraction à l'eau sulfurée des anthocyanines et d'autres composés phénoliques du cassis. Institut national de Technologie agricole. Canada pp1.
- Capet, F., Debaillie, R., Tafforeau, J., & Van-Oyen, H. (1999). Situation Actuelle et Eléments pour le développement d'une Politique de Santé: diabète épidémiologie. *CROSP*, 19(1-12), 27-28.
- Cardinault N., Cayeux MO., Percie du Sert P. 2012. La propolis : origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*. p 298-304.
- Carillon A, 2009. Place de la Phytothérapie dans les systèmes de santé au XXIème siècle. Séminaire International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales. Djerba, Maroc.
- Castaldo S, Capasso F. (2002) : Propolis, an Old Remedy Used in Modern Medicine. *Fitoterapia* ,73, Supplement 1, S1–S6.
- Castro, S.L., Higashi, K.O., 1995. Effect of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Ethnopharmacology* 46, 55–58. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01228-6](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01228-6).
- Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2000 Jul;60(1):95-113.
- Cowan M. M. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999; 12: 564-58.

- Culleton B, P M. La néphropathie chronique en présence de diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 ; 12 : 139-147.

(D)

- Dey lucey., MD., Anoja S., Attele., DDS., Chun-Su Yuan., MD. (2002). Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative medicine Review*.
- DIABETES CANADA CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT, C., WHERRETT, D. K., HO, J., HUOT, C., LEGAULT, L., NAKHLA, M. & ROSOLOWSKY, E. 2018. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Canadian journal of diabetes*, 42 Suppl 1, S234-S246.
- Dingeon, B. (1975). Determination of serum glucose. *Ann. Biol. Clin*, 33(3).
- Dolci P, Ozino OI (2003) Study of the in vitro sensitivity to honey bee propolis of *Staphylococcus aureus* strains characterized by different sensitivity to antibiotics. *Ann Microbiol* 53: 233–43.
- Donadiou Y. (2008) : la propolis .Paris. Dangles (ed) ; 96p.
- Dubois-Laforgue.(2007). Étiologie et physiopathologie du diabète de type1. *EndocrinologieNutrition*. 1-18.

(E)

- Eddouks M, Maghrani M, Lemhadri A, Ouahidi M.L, Jouad H, 2002. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *J. Ethnopharmacol*. 82: 97-103.
- El Adaouia Taleb, R., Djebli, N., Chenini, H., Sahin, H., & Kolayli, S. (2020). In vivo and in vitro anti-diabetic activity of ethanolic propolis extract. *Journal of Food Biochemistry*, 44(7), e13267.

- El Rabey H.A. Al-Seeni M.N. and Bakhashwain A.S. (2017). The antidiabetic activity of *Nigella sativa* and propolis on streptozotocin-induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. *EvidenceBased Complementary and Alternative Medicine*. Vol: 2017(special issue). 1-14. <https://doi.org/10.1155/2017/5439645>.
- Eleazu CO, Iroaganachi M, Eleazu KC (2013). Ameliorative potentials of cocoyam (*Colocasia esculenta* L.) and unripe plantain (*Musa paradisiaca* L.) on the relative tissue weights of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of diabetes research*. 2013: 160964. DOI: 10.1155/2013/160964.
- Eleazu CO, Iroaganachi M, Eleazu KC (2013). Ameliorative potentials of cocoyam (*Colocasia esculenta* L.) and unripe plantain (*Musa paradisiaca* L.) on the relative tissue weights of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of diabetes research*. 2013: 160964. DOI: 10.1155/2013/160964.
- El-Fouhil AF, Ahmed AM, Atteya M, Mohamed RA, Moustafa AS, Darwish HH (2013). An extract from date seeds stimulates endogenous insulin secretion in streptozotocin-induced type I diabetic rats *Functional. Foods in Health and Disease*. 3(11): 441-46. DOI: 10.31989/ffhd.v3i11.33.
- ElHady F.K.A , Hegazi A.G . (2002): Egyptian propolis: 2. Chemical composition, antiviral and antimicrobial activities of East Nile Delta propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C* 57, 386–394.
- El-Sayed, E. S. M., Abo-Salem, O. M., Aly, H. A., & Mansour, A. M. (2009). Potential antidiabetic and hypolipidemic effects of propolis extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(2).
- *Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques*, 3è édition, Pr J. YOUNG.
- Eric D. (1984). *La propolis*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université De Nante, Faculté depharmaci

(F)

- Fagot C.A., Fosse S., Romon I., Roudier C. 2010. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique — Institut de veille sanitaire. P12.
- FAO, 2016. <https://www.fao.org/teca/fr/technologies/8819>.
- FARNSWORTH N.R., AKERELE O., BINGEL A.S., SOEJARTO D.D., GUO Z., 1986 Place des plantes médicinales dans la thérapeutique, Bulletin of the World Health Organization, 64 .
- Farooqui, T., & A Farooqui, A. (2010). Molecular mechanism underlying the therapeutic activities of propolis: a critical review. Current Nutrition & Food Science, 6(3), 186-199.
- Françoise Souvager 2012..Les produits de la ruche et la santé humaine .conférence donnée à la salle de Pétrarque de Montpellier, France. 2012.page 12.
- Freitas S.F., Shinohara L., Sforcin J.M., Guimarães S. n vitro effects of propolis on Giardia duodenalis trophozoites. Phytomedicine. 2006, pp. n. 13 (3) , p. 170-175.
- Furman, B. L. (2015). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. Current Protocols in Pharmacology, 70(1), 1–5. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s70>.

(G)

- Ghisalberti EL. (1979): Propolis: a review. Bee World 60, 59-84.
- Gómez-Caravaca A. M., Gómez-Romero M., Arráez-Román D., Segura-Carretero A., et Fernández-Gutiérrez A. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 41(4), 1220-1234.
- Grillot DS, 2019. Définitions, étiologies, seuils pathogènes, dépistage des complications: 38.

Références bibliographiques

- Grimaldi A. 2000. Diabétologie. Université Pierre et Marie Curie, page 142.
- Grimaldi A. Guide pratique du diabète. 2^e édition, Paris: MIMI ; 2001. p. 57-63.
- Guay DR. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*. 1998 Nov-Dec;18(6):1195-204.

(H)

- Hadi, A. H. A. (2014). Study the Effect of Iraqi Propolis Extract on Hematological Parameters in Alloxan-Induced Diabetic Rabbits.
- Hajime Aga, Takashi Shibuya, Toshiyuki Sugimoto, Masashi Kurimoto, Shuhei Nakajima, Isolation and Identification of Antimicrobial Compounds in Brazilian Propolis, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, Volume 58, Issue 5, 1 January 1994, Pages 945–946.
- Halimi, S., Grimaldi, A., (2006). Traitement médicamenteux du diabète de type 2. s.l. HAS et Afssaps, p. 45, Recommandations de bonnes pratiques.
- Hermans, (1998) Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program 1998 Dec;21(12):2191-2. doi: 10.2337/diacare.21.12.2191.
- Havsteen B. (1983) Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency, *Biochem. Pharmacol.* 32. 1141–1148.

(I)

- Issa R. (2007): *Schistosoma mansoni*: The prophylactic and curative effects of propolis in experimentally infected mice. *Rawal Medical Journal*, 32 (2), 94-98.

(J)

- Journée de NAMUR. Journée d'information organisée aux facultés Notre-Dame de la paix à namur place de la justice, auditoire M.03 (faculté de Médecine). Présentation du bilan des activités développées dans le secteur apicole avec l'aide du programme miel de la communauté européenne. 2016.

(K)

- Kané A. Estimation du débit de filtration glomérulaire chez les noirs africains, diabétiques types 2 suivis dans le service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali [Internet] [Thesis]. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020 [cité 20 mars 2022].
- Karam JH NM. Chapter 41: Pancreatic hormones and antidiabetic drugs. New York, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2007.
- Khalf a S., Doud A. et Bouyahia AS. (2009). Le Diabète sucré. Edition Office Des Publication Universitaires, Alger. 146 pages.
- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., & El-Khatib, A. S. (1993). Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs under experimental and clinical research*, 19(5), 197-203.
- Khiati M. (1986). Le diabète sucré chez l'enfant. Edition ledit. Alger. 68 P.
- Kim, S.H., Hyun, S.H., Choung, S.Y.(2006). Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* 104: 119–123.
- Klein, M.,(2009). Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le .Thèse d'état en vitrine .Univ de Toulouse, France.17-88.

- Kocot, J., Kielczykowska, M., Luchowska-Kocot, D., Kurzepa, J., Musik, I., 2018. Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018, 1–29.
- Koo H, Gomes BP, Rosalen PL, Ambrosano GM, Park YK, Cury JA. In vitro antimicrobial activity of propolis and *Arnica montana* against oral pathogens. *Arch Oral Biol.* févr 2000 ;45(2):141-8.
- Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping (No. 124). Food & Agriculture Org. <http://www.fao.org/docrep/w0076e/w0076e14.htm>.
- Krol W, Scheller S, Czuba Z, Matsuno T, Zydowicz G, Shani J, Mos M 1996. Inhibition of neutrophils' chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and its phenolic components. *J Ethnopharmacol* 55: 19-25.
- Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, et al. (1999) Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol* 64: 235–40.
- Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T. (2004). Antioxydant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry* 84: 329-339.
- Kurek-Gorecka A, Rzepecka-Stojko A, Gorecki M, Stojko J, Sosada M, SwierczekZieba, G . (2014): Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. *Molecules*, 19 (1), 78-101.
- Kury-Paulin S, Cachot V, Penfornis A. Cétoacidose diabétique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), endocrinologie-nutrition. 2007.

(L)

- L AlMrghitaş DS, Dezmiorean, and O Bobiş. (2013): ‘‘Important Developments in Romanian Propolis Research ‘’ *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 9 pages.

- Leandro M., Luís G. Dias., José Alberto P et Leticia E. Antioxidant properties, total phenols and pollen analysis of propolis samples from Portugal.(2008). *Food and Chemical Toxicology* 46(3):3482–3485.

(M)

- Machado GM, Leon LL, De Castro SL (2007) Activity of Brazilian and Bulgarian propolis against different species of *Leishmania*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 73–7.
- Magnan C. et Ktorza A. (2005). Production and secretion of insulin by the pancreatic b-cell. *FMC Endocrinologie*. 2: 241-264.
- Malaisse WJ., Malaisse-Lagae F., Sener A. et Hellerstrom C. (1985). Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic B-cell. *Biochem*. 227: 995-1002.
- Manna P, Das J, Ghosh J, Sil PC (2010). Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, IkappaBalpha/NF-kappaB, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radic Biol Med*. 48(11):1465-84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.025.
- Marcucci M.C, DeCamargo F.A, Lopes C.M.A.(1996) Identification of amino acids in Brazilian propolis, *Naturforsch. C* 51. 11–14.
- Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 1995;26(2):83-99.
- Marcucci, M. C., Ferreres, F., Garcia-Viguera, C., Bankova, V. S., De Castro, S. L., Dantas, A. P., ... & Paulino, N. (2001). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *Journal of ethnopharmacology*, 74(2), 105-112.
- Marke. V., 2010. Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie théorie et pratique. 470844-(1)-(1,5)- CSB-90-SPI, Elsevier Masson S.A.S.

- Marles R.J et Farnsworth N.R, 1995. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* Vol. 2 (2), pp. 137-189. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. Jena. New York.
- Marles RJ, Farnsworth NR (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomed.* 2(2):137-89.
- Mau JL, Tsai SY, Tseng YH et Huang SJ. (2005). Antioxidant properties of methanolic extracts from *Ganoderma tsugae*, *Food Chem.* 93, 641–649.
- Médicaments, glycémie et régulation du comportement alimentaire. Available from :www.pharmacorama.com.
- Melek RH, Saleh DO, Medhat A, Farrag ARH, Farrag H, Ghaly NS, Baraka SM (2019). Antidiabetic and antioxidant activities of *Phoenix dactylifera* L. seed extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *MJBMB*.1: 53–59.
- Mentreddy S.R., (2007). «Medicinal plant species with potential anti-diabetic properties», *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87(5): 743-750.
- MESSAOUDI S. (2008)-Les plantes médicinales. Troisième édition, Dar Elfikr.
- Mirzoeva OK. Calder PC. (1996). The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 55(6):441-449.
- Moatti, R. (1990). La phytothérapie. *Revue des Deux Mondes*.
- MOHN, A., KAVAN, C., BOURCELOT, E., ZIMMERMANN, C. & PENFORNIS, A. 2012. Insulinothérapie fonctionnelle: un modèle d'approche éducative pour les patients ayant un diabète de type 1. *Médecine des maladies Métaboliques*, 6, 469-476.
- Monnier l, (2010) ; diabétologie ; <https://doi.org/10.1016/C2011-0-09411-5>.

(N)

- N'Guessan K., Kadja B., Zirihi G., Traoré D., Aké-Assi L., 2009. Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Food Chemistry*, 102: 771-776. *Science & Nature*, 6 : p.1-15.
- NADER EL HOUSSEINI. (2013): intérêt et application cliniques de la propolis en médecine bucco-dentaire. université de NANTES. Page : 21.
- Nolkemper S., Reichling J., Sensch K.H., Schnitzler P. 2010. Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine*. P 132-8.

(O)

- Oladayo, M. I. (2016). Nigerian propolis improves blood glucose, glycated hemoglobin A1c, very low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein levels in rat models of diabetes. *Journal of inter-cultural ethnopharmacology*, 5(3), 233.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé), Diabète 13 avril 2021.
- OMS (Organisation mondiale de la Santé), 2016. rapport mondial sur le diabète. Rapport mondial sur le diabète. Diabète sucré – épidémiologie. 2. Diabète sucré – prévention et maîtrise. 3. Diabète, gestationnel. 4. Maladie chronique. 5. Santé publique. I. Organisation mondiale de la Santé.
- OMS, Aide-mémoire, Diabète, oct. 2013, 312.
- Onlen Y, Tamer C, Oksuz H, et al. (2007) Comparative trial of different anti-bacterial combinations with propolis and ciprofloxacin on *Pseudomonas keratitis* in rabbits. *Microbiol Res* 162: 62–8.
- Organisation Mondiale de la Santé. (2002). Diabète sucré. Aide-mémoire ; N°138.

Références bibliographiques

- Orsatti C.L., Missima F., Pagliarone A.C., Bachiega T.F., Búfalo M.C., Araújo J.P.Jr, Sforcin J.M. Propolis immunomodulatory action in vivo on Toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice. *Phytotherapy Research*. 2010, pp. n. 24(8), p. 1141–1146.
- Oubré A.Y, Carlson T.J, King S.R, Reaven G.M, 1997. From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of news drugs for the treatment of NIDDM. *Diabetologia*; 40: 614-617.
- OUCHFOUN M,2010-Validation des effets antidiabétiques de *Rhododendron groenlandicum*, une plante médicinale des Cri de la Baie James, dans le modèle in vitro et in vivo, memoir de master , Faculté de Médecine,Université de Montréal,85p.
- OUIS N et BAKHTAOUI H., 2017-L'étude phytothérapie des plantes médicinales dans la région Relizane ,65p .

(P)

- P. Saborio, G. A. Tipton and J. Chan, « Diabetes Insipidus », *Pediatrics in Review*, 2000, 21, 122-125.
- Pandeya K B, Tripathi I P, Mishra M K, Dwivedi N, Pardhi Y, Kamal A, Gupta P, Dwivedi N, Mishra C. A (2013). Critical Review on Traditional Herbal Drugs: An emerging alternative drug for diabetes. *IJO C*. 3, 1-22.
- Park, J. H., Lee, J. K., Kim, H. S., Chung, S. T., Eom, J. H., Kim, K. A., ... & Oh, H. Y. (2004). Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *International Immunopharmacology*, 4(3), 429-436.
- Pepato MT, Migliorini RH, Goldberg AL, Kettelhut IC (1996). Role of different proteolytic pathways in degradation of muscle protein from streptozotocin-diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 271: E340 –347. DOI: 10.1152/ajpendo.1996.271.2.E340. Périco LL, Emílio-Silva MT, Ohara R, Rodrigues VP, Bueno G, Barbosa-Filho JM, da R.

Références bibliographiques

- Popolo A, Piccinelli AL, Morello S, et al. (2011) Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Can J Physiol Pharmacol* 89: 50–7.
- Punitha, I.S.R., Rajendran, K., Shirwaikar, A., Shirwaikar, A. (2005). Alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* regulates carbohydrate metabolism and improves antioxidant status in streptozotocinnicotinamide induced diabetic rats. *ECAM*. 2(3): 375- 381.

(R)

- Raccach, D. (2004). *Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré*. EMC-Endocrinologie 1(1) : 29-42.
- Ramesh B, Viswanathan P, Pugalendi KV (2007). Protective effect of Umbelliferone on membranous fatty acid composition in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 566 (1-3): 231-9.
- 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.
- Rodier M (2001). Définition et classification du diabète. *Imagerie fonctionnelle et métabolique. Médecine Nucléaire*. Vol 25, No 2: 91-93.

(S)

- Saeedi P. Petersohn I. Salpea P. Malanda B. Karuranga S. Unwin N. Colgiuri S. Guariguata L. Motala AA. Ogurtsova K. Shaw JE. Bright D. Williams R. On behalf of the IDF Diabetes atlas committee (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843.

Références bibliographiques

- Sahnine N.,Yahiaoui Y., 2018. Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète : Cas CHU l'hôpital bellouaTizi- Ouzou. Mémoire de Master en Science Economique. Faculté des sciences économiques, commerciales et des sciences de gestion. Université mouloud mammeri de tizi-ouzou. 13-18p.
- Sawicka, D., Car, H., Borawska, M. H., & Nikliński, J. (2012). The anticancer activity of propolis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 50(1), 25-37.
- Scazzocchio F., D'aurai F.D., Alessandrini D., Pantanella F. 2006. Multifactorial aspects of anti-microbial activity of propolis. *Microbiol Res.* 327-33.
- Schnitzler P, Neuner A, Nolkemper S, et al. (2010) Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytother Res* 24(Suppl 1): S20–S8.
- Schwanstecher, M., 2011. *Diabetes: Perspectives in Drug Therapy*. Springer.
- Segueni N. (2011): Contribution à l'étude de la composition chimique et des Propriétés biologiques de la propolis. Thèse doctorale, Université Mentouri, Constantine.
- Sforcin JM (2007) Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol* 113: 1–14.
- Shinmei, Y., Yano, H., Kagawa, Y., Izawa, K., Akagi, M., Inoue, T., & Kamei, C. (2009). Effect of Brazilian propolis on sneezing and nasal rubbing in experimental allergic rhinitis of mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 31(4), 688-693.
- Soltani, E.-K., Mokhnache, K., Charef, N., 2020. Polyphenol Contents and Antioxidant Activity of Ethanolic and Aqueous Algerian Propolis Extracts (Region of Serdj el ghou). *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 10, 1–4.<https://doi.org/10.22270/jddt.v10i1.3797>.
- Spinass GA (1999). The Dual Role of Nitric Oxide in Islet beta-Cells. *News Physiol Sci.* 14:49-54. DOI: 10.1152/physiologyonline.1999.14.2.49.

(T)

- Toreti, V. C., Sato, H. H., Pastore, G. M., & Park, Y. K. (2013). Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2013.
- Tosi-Enzo A, Ciappini-Maria C, Cazzolli Ampelio F, Tapiz Luis M. (2006): Physico chemical characteristics of propolis collected in Santa Fe (Argentina).APIACTA; 41 : 110- 120.
- Tsuchida A, Yamauchi T, Takekawa S, Hada Y, Ito Y, Maki T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. Diabetes. 2005 Dec;54(12):3358-70.

(U)

- Uzel A, Sorkun K, Oncag O, et al. (2005) Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. Microbiol Res 160: 189–95.

(V)

- Valcic S., Montenegro, G., Mujica A. M., Avila, G., Franzblau S., Singh, M. P., et Timmermann, B. N. (1999). Phytochemical, morphological, and biological investigations of propolis from Central Chile. Zeitschrift für Naturforschung C, 54(5-6), 406-416.
- VARGAS, E. & SEPULVEDA, M. A. C. 2019. Biochemistry, Insulin Metabolic Effects. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J. A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. Journal of food science, 73(9), R117-R124. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1750-3841.2008.00966.x>.

(W)

- Waring C., Waring A. 2012. Abeilles tout savoir sur l'apiculture. Artemis éditions. P 179.
- 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.
- Wi JK, Kim JK, Youn JH (1998). Reduced glucose clearance as the major determinant of postabsorptive hyperglycemia in diabetic rats. *The American journal of physiology*. 274(2): E257-64. DOI: 10.1152/ajpendo.1998.274.2.E257.
- Wichtl, M., Anton, R. (2003) . *Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, 2ème édition, Ed. TEC & DOC.
- Wu KK. Huan Y. (2008). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current protocol in pharmacology*. Chapter 5:Unit 5.47. Doi: 10.1002/0471141755.ph0547s40.

(X)

- Xu BH, Shi MZ (2006) An in vitro test of propolis against *Trichomonas vaginalis*. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi* 24: 477–8.
- Xu.,Luo L., Chen B., Fu Y. 2009. Recent development of chemical components in propolis. *Frontiers of Biology in China*. P 385-391.

(Y)

- Yamauchi R , Kato k, Oida S, Kanaeda J, Ueno&Y . (1992): ''Benzyl caffeate, an antioxidative compound isolated from propolis'', *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*; 56; 1321–1322.

Références bibliographiques

- Yang HY, Chang CM, Chen YW, et al. (2006) Inhibitory effect of propolis extract on the growth of *Listeria monocytogenes* and the mutagenicity of 4-nitroquinoline-N-oxide. *J Sci Food Agric* 86:937–43.
- Yen C. H., Chiu H. F., Wu C. H., Lu Y. Y., Han Y. C., Shen Y. C., et Wang C. K. (2017). Beneficial efficacy of various propolis extracts and their digestive products by in vitro simulated gastrointestinal digestion. *LWT*, 84, 281-289.
- Young DS, Pestaner LC, Gibberman V. Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Clin Chem*. 1975 Apr;21(5):1D-432D. PMID: 1091375.

(Z)

- Zhao, Y., Yang, J., Liao, W., Liu, X., Zhang, H., Wang, S., ... & Zhu, W. G. (2010). Cytosolic FoxO1 is essential for the induction of autophagy and tumour suppressor activity. *Nature cell biology*, 12(7), 665-675.
- Ziyat A, Legssyer H, Mekhfi H, Dassouli A, Serhouchni M, Benjelloun W, 1997. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J. Ethnopharmacol*. 58: 45-54.
- Zuhendri F., Chandrasekaran K., Kowacz M., Ravalía M., Kripal K., Fearnley J., et Perera C. O. (2021). Antiviral, antibacterial, antifungal, and antiparasitic properties of propolis: A Review. *Foods*, 10(6), 1360.

Annexes

Tableau 1 : évolution pondérale avant l'induction du diabète : **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques non traités **TrD1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **TrD2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** rats traités par le standard «Glibenclamide 5mg/kg ».

Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
236,6±6,99	264,6±7,02	252,2±9,68	258,4±9,94	243±5,34

Tableau 2 : Evolution pondérale après l'induction du diabète et avant le traitement : **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques non traités ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **TrSTD** : rats traités par le standards « Glibenclamide 5mg/kg ».

Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
230,8±12,24	248,2±25,65	227,5±9,07	212,8±24,37	202,8±19,10

Tableau 3 : Evolution pondérale moyenne pendant le traitement : **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques non traités ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standards «Glibenclamide 5mg/kg ».

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
1ere Semaine	249,6±12,03	243,25±12,58	241,75±12,46	207,5±30,05	204±13,44
2eme semaine	258,6±16,38	215±10,89	194,75±15,37	205,5±28,92	211,25±10,78
3eme semaine	261±18,59	193±17,13	227,25±22,29	212,75±30,53	219,5±11,97

Tableau 4 : Consommation de la solution avant l'induction du diabète. **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques non traités; **Tr D1**: rats traités avec la propolis à 150mg/kg; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg; **Tr STD** : rats traités par le standards «Glibenclamide 5mg/kg ».

Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
101±6,8	120±4,10	80,17±3,9	100,83±18,5	96,67±8,5

Tableau 5 : Consommation de la solution après l'induction du diabète et avant le traitement

T : témoins ; **D :** Rats diabétiques non traités ; **Tr D1 :** rats traités par la propolis à 150mg/kg ;

Tr D2 : rats traités par la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD :** rats traités par le standards

«Glibenclamide 5mg/kg ».

Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
102,17±23,4	327,17±112,3	317,17±120,7	300±80,5	331,41±106,1

Tableau 6 : Consommation de la solution après l'induction du diabète et durant le traitement :

T : témoins ; **D :** Rats diabétiques non traités ; **Tr D1 :** rats traités par la propolis à 150mg/kg ;

Tr D2 : rats traités par la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD :** rats traités par le standards

«Glibenclamide 5mg/kg ».

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
1ere semaine	149±11,7	407,83±89,9	337,41±69,5	212,41±73,5	159,72±40,4
2eme semaine	159,76±34,7	500±0	372,5±67,8	248,59±84,9	191,83±66,0
3eme semaine	158,43±43,6	476,71±33,9	364,29±54,7	160±41,5	295,83±35,4

Tableau 7 : Consommation de la solution après l'induction du diabète et durant le traitement **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques non traités ; **Tr D1** : rats traités par la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités par la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standards «Glibenclamide 5mg/kg ».

Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamid e 5mg/kg (Tr STD)
117,25±20	468,75±25,6	345±22,5	131,25±38,6	241,25±37,7

Tableau 8 : le taux de glucose après l'induction du diabète et avant le traitement, **T** : témoins ; **D** : Rats diabétiques non traités ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standards «Glibenclamide 5mg/kg ».

Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamid e 5mg/kg (Tr STD)
140,5±14,72	424,2±35,48	395,4±58,23	398±34,01	438,4±41,02

Tableau 9 : le taux de glucose après l'induction du diabète et durant le traitement **T** : témoins; **D** : Rats diabétiques non traités ; **Tr D1** : rats traités avec la propolis à 150mg/kg ; **Tr D2** : rats traités avec la propolis à 300mg/kg ; **Tr STD** : rats traités par le standards «Glibenclamide 5mg/kg ».

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
1ere semaine	120,8±18,70	558,17±41,83	573±30,81	374,5±27,79	452,67±33,18
2eme semaine	107,4±6,77	464±85,14	343,33±29,55	446±53,39	479±62,41
3eme semaine	110,6±14,69	490,5±35,56	462±55,33	411,33±35,51	451,75±40,17

Tableau 10 : le taux de glucose après l'induction du diabète et après le traitement ; **D** : rats non traités, **Tr D1** : rats traités par la propolis à dose de 150mg/kg, **Tr D2** : rats traités par la propolis à dose de 300mg/kg, **Tr STD** : rats traités par le standard «Glibenclamide 5mg/kg »
T : rats témoins

Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traites par la propolis à 150mg/kg (Tr D1)	Diabétiques traites par la propolis à 300mg/kg (Tr D2)	Diabétiques traites par le Glibenclamide 5mg/kg (Tr STD)
113,8±8,93	501,19±57,89	456,5±35,71	485,5±4,6	544±59,17

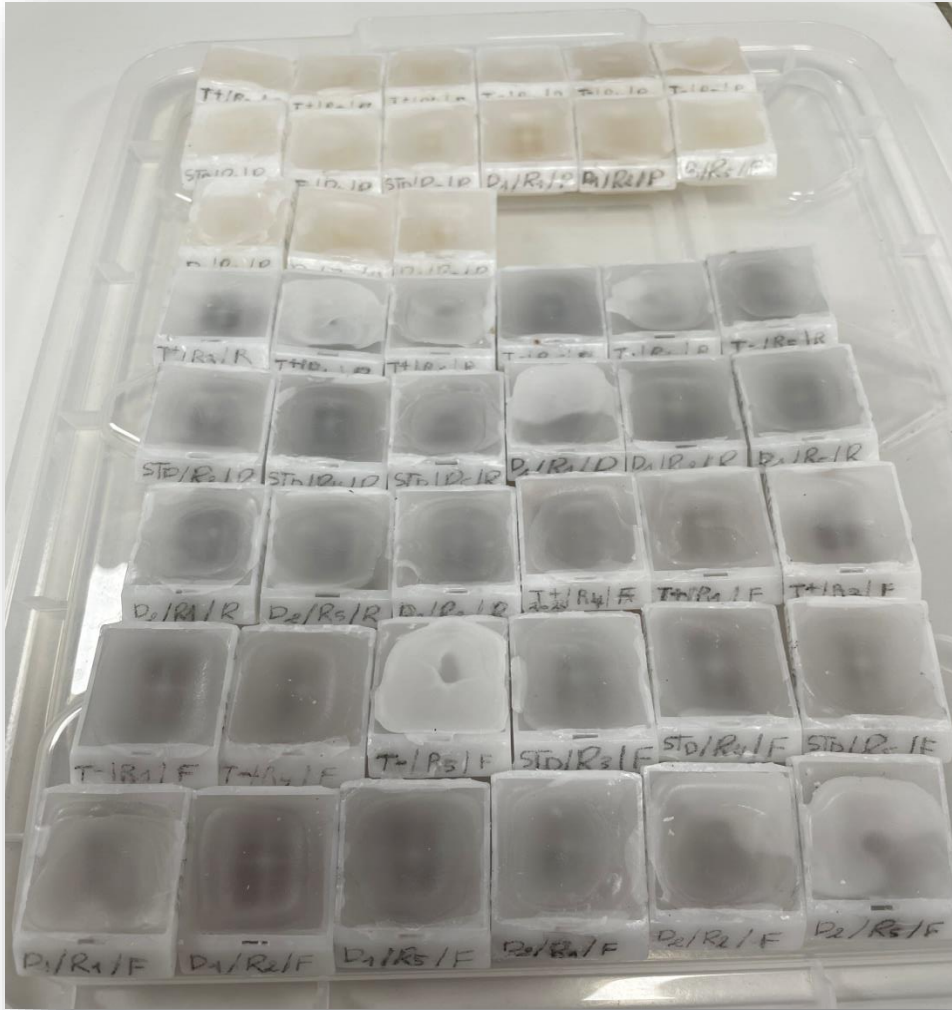


Figure 1 : 2ème étapes de l'étude histologique « blocks après démoulage »



Figure 2 : 4eme étape de l'étude histologique « coloration des lames ».

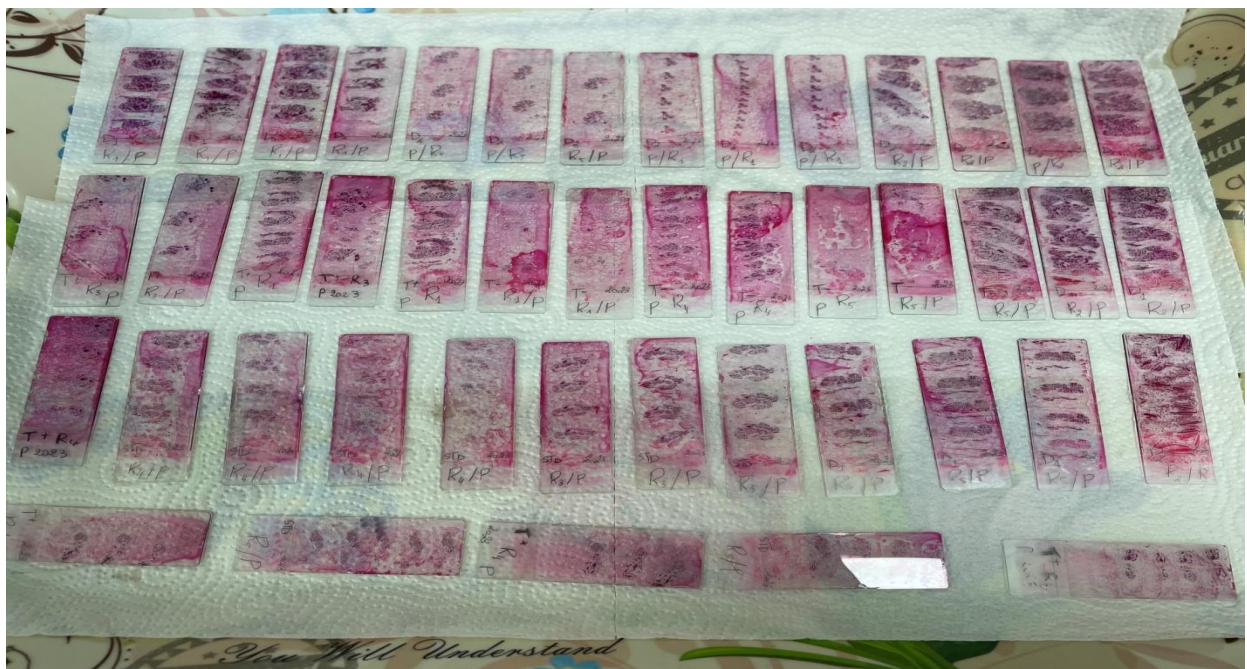


Figure 3 : lames après coloration.

