



UNIVERSITÉ
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 SCIENCE BIOLOGIQUE

Spécialité : pharmacotoxicologie

Par

HAMIDI Chaima

&

KERROUM Fayçal

Theme :

Evaluation des paramètres biochimiques de l'effet antidiabétique de la propolis

« Etude in vivo chez des rats wistar »

Soutenue le 14/06/2023 devant le jury composé de :

Président	AIT SAADA Djamel	MCA	Université de Mostaganem
Encadreur	Pr. DJEBLI Nouredine	Professeur	Université de Mostaganem
Examinatrice	BENHAMMED Elattafia	MCA	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciement

La présentation de ce modeste travail nous offre

L'occasion d'exprimer notre profonde gratitude à notre encadrant

Monsieur DJEBLI Noureddine, Professeur au sein du département des sciences biologiques de Mostaganem, qui a bien voulu diriger ce travail

Nous tenons à remercier monsieur AIT SAADA Djamel, maître de conférences au Département de Science alimentaire à l'université de Mostaganem qui nous a honoré en acceptant d'être président de ce Jury. Hommage respectueux.

Notre sincère reconnaissance à madame

*BENHAMIMED Elattafia, maître de conférences au département de biologie à l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'examiner ce travail. Veillons
Accepter madame nos sincères respects.*

Pendant toute la durée de l'expérimentation et la mise en forme du document Final. Ses nombreux conseils ne nous ont jamais fait défaut. Nous sommes heureux (se) de lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance.

Nous avons trouvé auprès de Madame BENDIAB,

Docteur en pharmacotoxicologie, beaucoup de soutien, grâce à son grand cœur, sa compréhension, sa

Disponibilité, ses conseils en statistiques, et sa

Correction du document que ce travail a été réalisé.

Nous exprimons aussi nos vifs remerciements à Mme MDJAHED Wahiba

Ingénieur au Laboratoire Pharmacognosie & Api-phytothérapie, pour sa

Générosité et son aide

Nous remercierons également les doctorantes, Mlle MOSTEFA Nadjjet et Mlle MAHELLA Hafida, pour leurs grandes aides, dans la pratique de cette

Expérimentation, et dans l'obtention et la consultation

Des documents au sein de laboratoire d'api

Phytothérapie et pharmacologie.

Que nos amis (es) de la promotion

Pharmacotoxicologie, Mostaganem soient assurés de nos meilleurs sentiments.

Dédicace

*Chère et tendre **maman**, la lumière de mes jours, la source de mes efforts, voici enfin les prémices de tes efforts, tes peines et de tes sacrifices, ce travail est le fruit de tes conseils, et de tes prières en ma faveur, puisse dieu, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A l'homme de ma vie, mon soutien morale et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans ma vie, à toi **mon père**, j'espère seulement être digne de ta fierté.*

*A mes très chers frères **Hamza** et **Youcef**, en témoignage de l'amour et de la gratitude pour l'épaule inconconditionnelle que vous représentez pour moi.*

*A mes très chères sœurs **Assia**, **Fatima**, **Ikram**, mes amies et mes confidentes, ma source de bonheur,*

*Puisse dieu vous préserver des malheurs de la vie et vous
Procurer longues vies.*

Mes chaleureuses dédicaces aux personnes qui croient en moi et que je les chérir de m'avoir soutenu durant

*Toutes mes années d'études. A mon aimable amie, collègue d'étude, et sœur du cœur **Mélissa**.*

*A mon ami et binôme **KERROUM Fayçal**.*

A Tous ceux qui me sont chers, Je dédie le fruit de mes 22 ans d'études.

HAMIDI Chaima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Maman et papa, votre amour inconditionnel a été la boussole qui a guidé ma vie. Votre dévouement sans faille et vos sacrifices désintéressés ont été la pierre Angulaire de mon épanouissement. Vos encouragements chaleureux et vos conseils sages m'ont toujours rappelé que je pouvais atteindre les sommets les plus élevés.

Vous êtes mes héros, mes exemples à suivre.

*A mes très chers frères **Abderrazak** et **Abdallah** Allah te guérit, nous avons traversé tant d'épreuves Ensemble. Votre présence m'a donné une confiance inébranlable et une assurance face aux défis de la vie. Nos liens de fraternité sont profonds, et je suis fier de vous avoir à mes côtés, non seulement en tant que frères, mais aussi en tant que compagnons de voyage dans cette aventure qu'est l'existence.*

Et mes chères sœurs. Pour tes encouragements et ton soutien, tu as tout mon estime et ma gratitude. Que dieu te protège et te garde.

*A mon binôme **HAMIDI Chaima**.*

Et Tous les gens qui m'aiment

KERROUM Fayçal

Résumé

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit. Caractérisée par une hyperglycémie chronique. Aujourd'hui, L'apithérapie consiste à soigner avec les produits de la ruche. Cette pratique millénaire utilise les propriétés des produits des abeilles pour améliorer et maintenir la santé des êtres humains. Dans ce travail, nous nous intéressons à l'étude de la propolis, une résine aux multiples thérapies.

L'objectif de cette étude est de contribuer à l'évaluation de l'activité antidiabétique *in vivo* de la propolis.

Aucun effet n'a été montré dans tous les lots expérimentaux après le test de toxicité avec des doses sélectionnées de la propolis (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg).

Le diabète a été induit chez tous les lots, à l'exception du lot témoin, en utilisant la streptozotocine (STZ) à une dose unique de 60 mg/kg par voie intrapéritonéale. Une semaine après l'induction de diabète, une période de traitement de 21 jours a été initiée. Ce qui impliquait d'administrer la propolis par gavage, Des paramètres biologiques tels que l'évolution pondérale, la glycémie et la consommation d'eau, ainsi que des paramètres biochimiques (ALAT/ASAT) ont été mesurés tout au long de l'expérimentation, et des analyses supplémentaires ont été effectuées après le sacrifice.

Les rats diabétiques (D) ont montré une augmentation hautement significative de la glycémie par rapport aux rats témoins (T). Cependant, une amélioration de la glycémie a été observée chez les rats diabétiques traités par la propolis aux doses de 150 mg/kg et 300 mg/kg pendant et après le traitement.

Les paramètres biochimiques étudiés (ALAT, ASAT) ont également révélé des différences significatives entre les rats diabétiques et les rats témoins. De plus, les rats diabétiques traités par la propolis ont montré une diminution significative de ces paramètres par rapport aux rats diabétiques non traités.

Cette étude démontre que la propolis présente des effets antidiabétiques bénéfiques dans les conditions expérimentales utilisées.

Mots clés : diabète, propolis, glycémie, rats, ASAT, ALAT.

Abstract

Diabetes is a chronic disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or when the body does not properly use the insulin it produces. Characterized by chronic hyperglycemia. Today, apitherapy consists in treating with products of the hive. This ancient practice uses the properties of bee products to improve and maintain human health. In this work, we are interested in the study of propolis, a resin with multiple therapies.

The objective of this study was to contribute to the evaluation of the *in vivo* antidiabetic activity of propolis.

No effect was shown in all experimental batches after the toxicity test with selected doses of propolis (150 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg).

Diabetes was induced in all groups, except for the control group, using streptozotocin (STZ) at a single dose of 60 mg/kg intraperitoneally. One week after diabetes induction, a 21-day treatment period was initiated. This involved administering propolis by gavage. Biological parameters such as weight evolution, blood glucose levels, water consumption, as well as biochemical parameters (ALAT/ASAT), were measured throughout the experiment, and additional analyses were performed after sacrifice.

Diabetic rats (D) showed a highly significant increase in blood glucose levels compared to the control rats (T). However, an improvement in blood glucose levels was observed in diabetic rats treated with propolis at doses of 150 mg/kg and 300 mg/kg during and after the treatment.

The studied biochemical parameters (ALAT, ASAT) also revealed significant differences between diabetic rats and control rats. Additionally, diabetic rats treated with propolis showed a significant decrease in these parameters compared to untreated diabetic rats.

This study indicates that propolis has superior anti-diabetic effects under current experimental conditions.

Key words : diabète, propolis, glycemia, rats. ASAT, ALAT.

المخلص

السكري هو مرض مزمن يحدث عندما لا ينتج البنكرياس كمية كافية من الأنسولين أو عندما لا يستخدم الجسم الأنسولين الذي ينتجه بشكل صحيح. يتميز بارتفاع مزمن في نسبة السكر في الدم. تهدف العلاجات بالمنتجات النحلية إلى علاج الأمراض باستخدام منتجات النحل. تعتمد هذه الممارسة القديمة على خصائص منتجات النحل لتحسين صحة الإنسان والحفاظ عليها. في هذا العمل، نحن مهتمون بدراسة العكبر، وهو مادة صمغية ذات علاجات متعددة.

كان الهدف من هذه الدراسة هو المساهمة في تقييم النشاط المضاد لمرض السكر في الجسم الحي للعكبر.

لم يظهر أي تأثير في جميع الجرعات التجريبية بعد اختبار السمية بجرعات مختارة من العكبر (150 مجم / كجم، 300 مجم / كجم، 500 مجم / كجم).

تم تحفيز مرض السكري في جميع المجموعات، باستثناء المجموعة الضابطة، باستخدام سترينوزوتوسين بجرعة واحدة 60 مجم / كجم عن طريق الجوف البطني. بعد أسبوع من إحداث السكري، تم بدء فترة العلاج لمدة 21 يومًا. وتضمن ذلك إعطاء العكبر عن طريق التغذية القسرية. تم قياس المعايير البيولوجية مثل تطور الوزن ونسبة السكر في الدم واستهلاك الماء، بالإضافة إلى المعايير الكيميائية (ALAT/ASAT) على مدار التجربة، وتم إجراء تحاليل إضافية بعد التضحية.

أظهرت الفئران المصابة بمرض السكر (D) زيادة ملحوظة جدا في نسبة السكر في الدم مقارنة بالفئران الضابطة (T) ومع ذلك، لوحظ تحسن في مستويات السكر في الدم في الفئران المصابة بداء السكري المعالجة بالعكبر بجرعات 150 مجم / كجم و300 مجم / كجم أثناء وبعد العلاج.

كما كشفت المعايير البيوكيميائية المدروسة (ASAT/ALAT) عن فروق معنوية بين الجرذان المصابة بداء السكري وفئران التحكم. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت الفئران المصابة بمرض السكر التي تم علاجها بالعكبر انخفاضًا معنويًا في هذه المعايير مقارنة بالفئران غير المعالجة.

تشير هذه الدراسة إلى أن العكبر له تأثير مضاد لمرض السكر في ظل الظروف التجريبية الحالية.

الكلمات المفتاح:

مرض السكري-العكبر-نسبة السكر في الدم-فئران-ALAT-ASAT

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale

Revue bibliographique

Chapitre I : Diabète et traitement

1	Généralités sur le diabète	1
2	Historique.....	1
3	Epidémiologie.....	2
3.1.	Dans le monde	2
3.2.	En Algérie	3
4	Les symptômes du diabète	3
5	Classification.....	4
5.1.	Le diabète type 01.....	4
5.1.1.	Physiopathologie du diabète type 01.....	4
5.2.	Le diabète de type 02.....	5
5.2.1.	Physiopathologie du diabète type 02.....	5
5.3.	Le diabète gestationnel.....	6
6	Mécanisme d'action de l'insulino-résistance.....	6
7	L'insuline.....	6
7.1.	La structure de l'insuline	6
7.2.	Mécanisme d'action de l'insuline	8
8	Facteurs de risque de diabète	8
8.1.	Obésité et lipotoxicité.....	8
8.2.	Les facteurs sociaux.....	9
8.3.	L'hérédité.....	9
8.4.	L'âge	9
8.5.	La grossesse	9
9	Les complications du diabète.....	9
9.1.	Les complications aigues du diabète.....	10
9.1.1.	Le coma hyperosmolaire	10
9.1.2.	L'acidose lactique.....	10

9.1.3.	Le Coma hypoglycémique	10
9.2.	Les complications chroniques du diabète	10
10	Traitement	11
10.1.	Les objectifs du traitement	12
10.2.	L'alimentation du sujet diabétique	12
.10.2.1	Recommandations diététiques	12
10.3.	L'activité physique	13
10.4.	Le traitement médicamenteux	13
10.4.1.	Médicaments antidiabétiques	13
10.4.1.1	Les médicaments antidiabétiques oraux	13
□	Les insulinosécreteurs	13
□	Les insulinosensibilisateurs	13
10.4.1.2	L'insulinothérapie	14
11	Traitement par la phytothérapie	14
11.1.	Phytothérapie	14
11.1.1	La phytothérapie traditionnelle	15
11.1.2	La phytothérapie clinique	15
11.2.	Types de la phytothérapie	15
11.2.1	Aromathérapie	15
11.2.2	Gemmothérapie	15
11.2.3	Herboristerie	15
11.2.4	Homéopathie	15
11.2.5	Phytothérapie pharmaceutique	15
12	Apithérapie	16
12.1.	Histoire de l'apithérapie	16
13	L'apiculture	16
13.1.	L'apiculture dans le monde	17
13.2.	L'apiculture en Algérie	17
13.3.	Les produits de la ruche	17
13.4.	Propolis- un nouvel agent antidiabétique	19

Chapitre II : La propolis

1.	Généralité	21
2.	Aperçu historique	22
3.	Les propriétés physico-chimiques de la propolis	23
3.1.	La Couleur	23

3.2.	La Saveur.....	23
3.3.	L'Odeur.....	24
3.4.	La consistance.....	24
3.5.	La Solubilité	24
3.6.	La densité.....	24
4.	Origine de la propolis.....	24
5.	Composition de la propolis	25
6.	La Récolte	26
6.1.	La première méthode	26
6.2.	La seconde méthode	27
7.	Utilisation de la propolis.....	27
7.1.	Utilisation de la propolis par les abeilles.....	27
7.2.	Utilisation de la propolis par l'homme	28
7.2.1.	Cosmétique.....	28
7.2.2.	Médecine	28
8.	Technologie alimentaire.....	29
9.	Les formes commercialisées de la propolis	29
10.	Propriétés Pharmacologiques.....	31
10.1.	Propriétés anti-infectieuses	31
10.2.	Activité antibactérienne	31
10.3.	Activité antifongique	31
10.4.	Activité antivirale.....	32
10.5.	Propriétés anti-inflammatoires.....	32
10.6.	Autres propriétés	32

Partie expérimentale

Matériels et méthode

Objectif.....	33
1 La propolis	33
2 Matériel animal	33
2.1. Répartition des lots d'expérimentation.....	34
2.2. Test de toxicité.....	35
3 Evaluation de l'effet antidiabétique des extraits de propolis	35
3.1 Induction du diabète	35
3.2 Paramètres biologiques étudiés	36
3.2.1 Evolution pondérale	36

3.2.2	Consommation d'eau.....	36
3.2.3	Mesure du taux de glucose dans le sang périphérique	36
3.2.4	Mesures de quelques activités enzymatiques	37
3.2.4.1	Activité d'aspartate-amino-transférase TGO (ASAT).....	37
	□ Principe de la méthode	38
	□ Procédure.....	38
	□ Calcul	38
3.2.4.2	Activité d'alanine-aminotransférase TGP (ALAT)	38
	□ Principe de la méthode	39
	□ Procédure.....	39
	□ Calcul	39
3.2.5	Analyse statistique.....	39

Résultats et discussion

1.	Test de toxicité	40
2.	Paramètres biologiques étudiés.....	40
2.1.	Evolution pondérale.....	40
2.2.	Consommation d'eau	42
2.3.	La glycémie	45
3.	Activités enzymatiques étudiés.....	48

Discussion

Conclusion et Perspectives

Références bibliographiques

Annexes

Liste des figures

Figure 1: Nombre total estimatif d'adultes âgés de 20 à 79 ans atteints de diabète en 2019	3
Figure 2: Le mécanisme physiopathologique du diabète type 2 (Kasuga, 2006).....	5
Figure 3: structure de l'insuline (Charbonnel et Blanchard, 1995).....	6
Figure 4: régulation normale de l'insuline (Marre, 2008).....	7
Figure 5: le traitement du diabète (CEED, 2016).....	12
Figure 6: propolis dans la ruche (1).....	21
Figure 7: propolis brute (2)	22
Figure 8: Différentes couleurs de propolis (3).....	23
Figure 9: Quelques plantes source de la propolis en Algérie (Ferhoum, 2010)	25
Figure 10: la composition de la propolis (apimab laboratoires, 2023)	26
Figure 11: Récolte de la propolis par grattage des cadres (4).....	26
Figure 12: Récolte de la propolis par l'utilisation d'une grille (5).....	27
Figure 13: Les abeilles réduisent le trou de vol avec la propolis (6).....	28
Figure 14: Extrait de propolis.....	33
Figure 15: Les rats d'expérimentation.....	34
Figure 16: Prise journalière de solution de la propolis par gavage gastrique.....	35
Figure 17: Injection intra péritonéale de la streptozotocine	36
Figure 18: Glucomètre Vital check.....	37
Figure 19: kit d'aspartate aminotransférase (AST)	37
Figure 20: kit d'alanine aminotransférase (ALT)	38
Figure 21: Evolution pondérale chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) durant une semaine avant l'administration du traitement.....	41
Figure 22: Evolution pondérale chez les Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Durant trois (03) semaines du traitement.	42
Figure 23: consommation d'eau durant une semaine avant l'induction de diabète. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).....	43
Figure 24: consommation d'eau durant une semaine avant le traitement (prétraitement). Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).....	44
Figure 25: consommation d'eau pendant trois (03) semaines durant le traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).....	44
Figure 26: consommation d'eau durant une semaine après le traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).....	45
Figure 27: Mesure de glycémie durant une semaine avant le traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).....	46
Figure 28: Mesure de glycémie durant trois semaines de traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).....	47
Figure 30: Mesure d'alanine-aminotransférase TGP (ALAT). Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).....	49

Figure 31: Mesure d'aspartate-amino-transférase TGO (ASAT). Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). 50

Liste des tableaux

Tableau 1: produit de la ruche.....	18
Tableau 2: Les formes commercialisées de la propolis par quelques laboratoires de France (Nicolaÿ, 2014).	30
Tableau 3: observation des différentes doses choisies des extraits de propolis (-) aucun signe	40
Tableau 4: Evolution pondérale des lots expérimentaux durant quatre semaines d'expérimentation.....	40
Tableau 5: consommation d'eau des lots expérimentaux durant cinq semaines d'expérimentation.....	43
Tableau 6: mesure de glycémie durant la période d'expérimentation.....	45
Tableau 7: le taux de TGP et TGO chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par l'extrait de propolis (Dtr 1/Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) et les rats témoins (T).	48

Liste des abréviations

- **ALAT** : Alanine Amino Transférase
- **ASAT** : Aspartate Amino Transférase
- **D** : Diabétiques
- **DNID** : Diabète non insulino dépendant
- **DID** : Diabète insulino dépendant
- **DT1** : Diabète Type 1
- **DT2** : Diabète Type 2
- **FID** : Fédération Internationale du Diabète
- **IP** : Intrapéritonéale
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **STZ** : Streptozotocine.
- **T** : Témoins
- **TGO** : Transaminase Glutamo-oxaloacétique
- **TGP** : Transaminase Glutamo-Pyruvique
- **WHO** : World Health Organization
- **CEA** : commission économique pour l'Afrique
- **NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogène
- **ADO** : antidiabétiques oraux
- **CEED** : centre européen d'étude de diabète
- **CAPE** : L'ester Phényléthylique de l'acide Caféique
- **CA** : Complément Alimentaire
- **DM** : Dispositif Médical
- **H** : Hygiène et cosmétique
- **M** : Médicament.
- **OCDE** : l'organisation de la coopération économique et développement
- **NO** : oxyde nitrique
- **ROS** : espèces réactives de l'oxygène
- **GLUT2** : transporteurs de glucose 2

Introduction générale

Le diabète est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de sa gravité. En effet, cette épidémie silencieuse continue de sévir dans le monde entier. Elle affecte les quatre coins de la planète, et les nations ne semblent pas à l'abri de cette affection. Selon la fédération Internationale du Diabète (**FID,2017**), le nombre des diabétiques dans le monde est toujours en augmentation, cette même organisation estime qu'en 2030, 552 millions de personnes à travers le monde pourraient être diabétiques.

C'est une maladie chronique multifactorielle qui entraîne une glycémie élevée. Une valeur normale de glycémie à jeun se situe entre 4,4 et 6,7 millimoles par litre, soit 0,8 à 1,2 gramme par litre. En dessous de ces valeurs, nous connaissons une hypoglycémie, au-dessus de laquelle il s'agit d'une hyperglycémie. (**Ghourri et al, 2013**) Cette anomalie métabolique est causée par le corps manquant ou abusant d'insuline, d'où le diabète dans deux types spécifiques :

Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type I est causé par une production insuffisante d'insuline.

Le diabète non insulino-dépendant ou diabète de type II est causé par une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Aujourd'hui, le diabète semble résulter de facteurs comportementaux, alimentaires et environnementaux (**Boxid, 2012**).

La médecine moderne voit des progrès dans le traitement du diabète avec des médicaments hypoglycémisants synthétiques. Cependant, ces produits chimiques ont des limites et des effets secondaires qui conduisent à la recherche de nouveaux médicaments.

La médecine traditionnelle basée sur la phytothérapie pour prévenir le traitement du diabète est utilisée depuis des millénaires dans de nombreuses populations et civilisations différentes.

L'apithérapie est une autre approche largement utilisée pour les produits de l'abeille : propolis, miel, pollen, gelée royale, pour traiter certaines conditions telles que le diabète

Notre travail consistait à évaluer l'effet antidiabétique de certains paramètres biologiques et biochimiques, chez des rats rendus diabétiques avec de la streptozotocine et traités avec la Propolis.

Cette étude est répartie en deux, la première partie est une étude bibliographique portant sur deux chapitres : le diabète et traitement, et la propolis. La seconde partie traitant l'étude expérimentale qui présente les résultats obtenus en les discutant pour aller à la Conclusion et Perspectives.

Revue Bibliographique

Chapitre I :

Diabète et traitement

1 Généralités sur le diabète

Le diabète est une maladie métabolique évolutive, caractérisée par une augmentation chronique du taux de glucose dans le sang. Il se développe lorsque l'organisme ne produit plus assez d'insuline (hormone hypoglycémisante) ou ne l'utilise pas correctement. (**Abdulfatai et al., 2012**).

Le diabète est un important problème de santé publique, et il est l'une des principales causes de cécité, d'insuffisance rénale, de crises cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputations des membres inférieurs (**Cea, 2020**).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le diabète lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (hormone qui régule la concentration de sucre dans le sang, ou glycémie), ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit. L'hyperglycémie, est un effet courant du diabète non contrôlé et, au fil du temps, entraîne de graves dommages à de nombreux systèmes de l'organisme, en particulier les nerfs et les vaisseaux sanguins (**OMS, 2016**).

2 Historique

Le diabète a été décrit pour la première fois dans des textes égyptiens anciens, il y a plus de 3 500 ans, en raison de l'existence de "beaucoup d'urine". Un document turc vieux d'environ 2 000 ans fait état d'une soif extrême et d'un très grand débit urinaire chez les personnes atteintes de diabète. Si la douceur des urines a longtemps fait parler d'elle, il a fallu 200 ans avant notre époque à l'anglais Chevreul pour mettre au point un test pour mesurer la concentration de sucre dans les urines, et a montré l'existence d'une glycosurie (**Stuart et al., 2011**).

Ce qui suit présente les principales découvertes qui ont permis de comprendre la physiopathologie du diabète aux XIX^{ème} et XX^{ème} siècles :

- Au 17^{ème} siècle, William Cullen différencia le diabète sucré du diabète insipide (affection rénale où l'hyperglycémie résulte de la concentration sanguine causée par la perte de fluides induite par la polyurie).
- En 1797, John Rollo signala l'hyperglycémie du diabétique.
- En 1815, Chevreul a montré que le sucre contenu dans les urines était du glucose.
- En 1848, Claude Bernard a découvert la fonction glycogénique du foie.
- En 1874, Minkovski et Vonmering ont confirmé le rôle du pancréas dans la pathogénèse du diabète.

- En 1921, Best et Banting ont isolé l'insuline.
- En 1955, grâce aux travaux de Loubatiers les premiers sulfamides ont vu le jour.
- 1970-1975 : période au cours de laquelle l'éducation du diabétique prend la première place dans le traitement du diabète (**Peumery, 1987**).

3 Epidémiologie

3.1. Dans le monde

Selon l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**), le diabète est "l'une des principales causes de mortalité dans le monde", avec l'hypertension artérielle et le tabagisme.

Cette maladie est un problème majeur de santé publique malgré les efforts de prévention, la pandémie perdure.

Au cours de la dernière décennie, la prévalence du diabète a augmenté rapidement dans les pays à revenu faible et intermédiaire des pays à revenu élevé. Le diabète a causé 1,5 million de décès en 2012.

En 2014, le diabète touchait 422 millions de personnes dans le monde, alors qu'il ne touchait que 108 millions de patients dans le monde en 1980 et selon les prévisions de l'Organisation mondiale de la santé (**OMS,2016**). La prévalence mondiale du diabète a presque doublé depuis, passant de 4,7 % à 8,5 % de la population.

Des taux de sucre dans le sang supérieur à la normale, qui augmentent le risque de maladies cardiovasculaires et d'autres affections, ont causé 2,2 millions de décès supplémentaires en 2016. Sur les 3,7 millions de décès dus au diabète, 43 % d'entre eux sont des personnes de moins de 70 ans, vivant principalement dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

En 2019, le diabète affecte plus de 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans dans le monde, dont 59 millions en Europe (**Atlas 2019 de la FID**). **Figure 1**

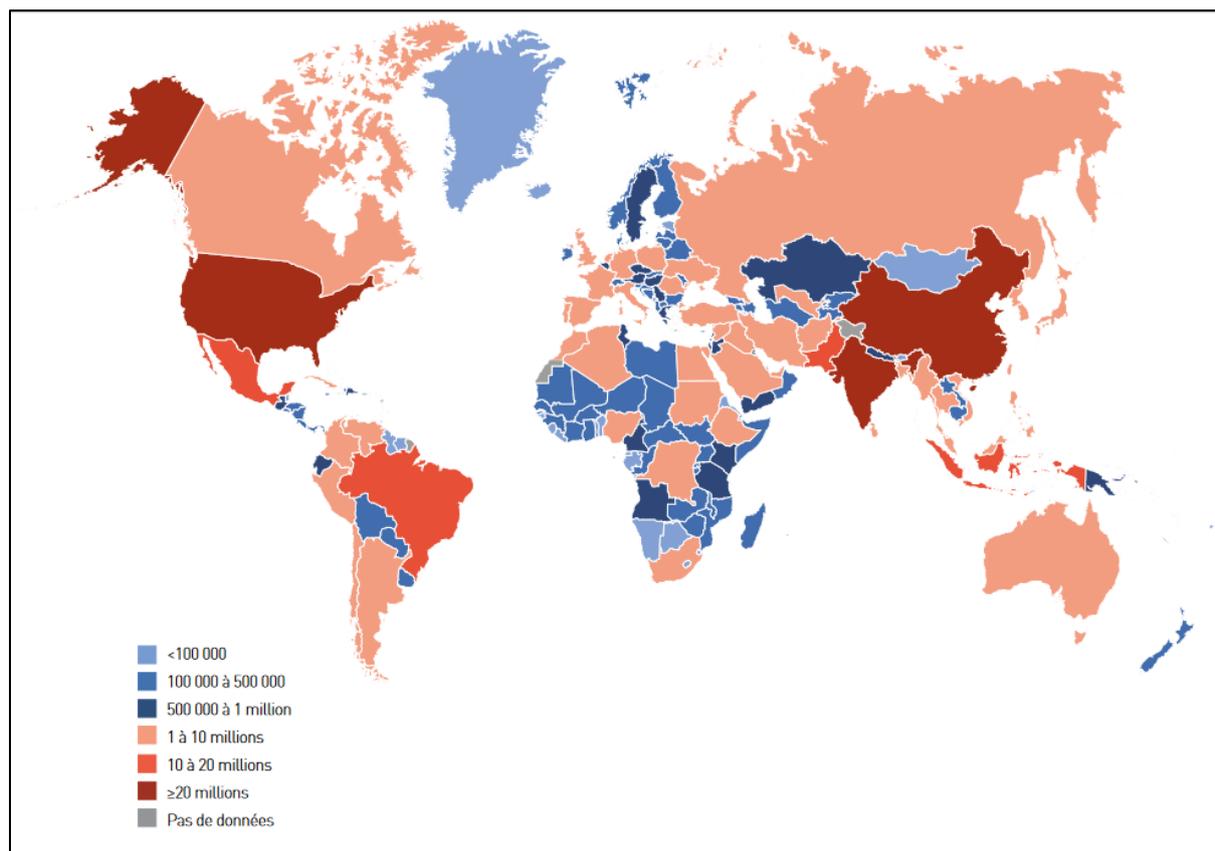


Figure 1: Nombre total estimatif d'adultes âgés de 20 à 79 ans atteints de diabète en 2019
(FID, 2019)

3.2. En Algérie

La prévalence du diabète a considérablement augmenté en Algérie passant de 8% en 1998 à 16% en 2013. Cette augmentation inquiétante, a conduit les experts à tirer la sonnette d'alarme sur la progression inquiétante de la pathologie qui pose un grave problème de santé publique. Si les estimations de l'OMS étaient évaluées en 2008, le nombre de diabétiques au Maghreb était de 12% du total, une étude récente menée dans la wilaya de Msila sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans a montré une prévalence du diabète de type 2 atteignant 16%.

En 2005, une étude a été réalisée sur un échantillon de 48.000 sujets âgés de 35 à 70 ans ont montré une prévalence globale de plus de 12% avec une prévalence urbaine de 13% et 9% (Dali sahi et *al.*, 2012).

4 Les symptômes du diabète

Dans les deux principaux types de diabète, les symptômes sont similaires, mais leur gravité diffère. L'un des premiers symptômes du diabète non traité est l'hyperglycémie, et donc la

perte de sucre dans le sang chez les patients, Ainsi, une perte de glucose se produit dans l'urine, ce qui augmente la production d'urine. Entraîne une déshydratation accompagnée de soif et de consommation d'eau. Perte de poids malgré une augmentation de l'appétit due au manque d'insuline. Les patients non traités ont également une vision floue, de la fatigue, des nausées et des vomissements. Elles sont plus susceptibles de développer des infections cutanées et vaginales. De plus, des taux de sucre très élevés peuvent provoquer le coma et même la mort.

(Ashour et al 2014)

5 Classification

Le diabète sucré est un groupe de conditions métaboliques chroniques, qui sont toutes caractérisées par des niveaux élevés de glucose dans le sang résultant de l'incapacité du corps à produire de l'insuline ou de la résistance à l'action de l'insuline, ou les deux. Ce groupe de conditions peut être subdivisé en 4 types cliniquement distincts : **(Anjali, 2008)**

5.1. Le diabète type 01

Diabète type 1 principalement dû à la destruction des cellules bêta pancréatiques, avec une carence en insuline qui évolue probablement vers une acidocétose diabétique. Cette forme de diabète comprend des cas résultant de processus auto-immuns et des cas de destruction inconnue des cellules bêta. **(Zubin Punthakee et al., 2018)**

Selon l'OMS, les personnes dans l'enfance (diabète juvénile) sont à risque de contracter cette maladie après la destruction auto-immune de cellules sécrétant de l'insuline appelées β des îlots de Langerhans pancréatiques.

Les symptômes sont les suivants : excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître brutalement **(OMS, 2002)**.

5.1.1. Physiopathologie du diabète type 01

Le diabète de type 1, anciennement connu sous le nom de diabète insulino-dépendant, diabète juvénile, survient le plus souvent soudainement chez les enfants ou les jeunes adultes

Il se caractérise par une polyurie, une polydipsie et une polyphagie ayant pour conséquence une perte de poids malgré une prise de nourriture abondante.

La glycémie est supérieure à 2g/L avec présence d'acétone et de glucose dans les urines.

Le diabète de type 1 représente 10 % des cas de diabète (**Daneman, 2006**) et est une maladie auto-immune qui entraîne dans 90 % des cas une destruction cellulaire progressive et chronique.

La maladie est présente depuis plusieurs années avant que les symptômes apparaissent, Cela a lieu lorsque plus de 70% des cellules β sont détruites. (**Pirot et al., 2008**)

5.2. Le diabète de type 02

Anciennement appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) (**Drouinet al, 1999**). Qui se développe lorsqu'il existe une augmentation anormale de la résistance à l'action de l'insuline et le corps ne peut pas produire assez d'insuline pour surmonter la résistance.

Ce syndrome est typiquement lié au surpoids et/ou obésité (diabète gras) (**Alberti et al, 2006**) et habituellement observé chez les sujets adultes de plus de 40 ans (**Monnier, 2010**).

5.2.1. Physiopathologie du diabète type 02

La (**figure 2**) représente l'évolution d'une glycémie normale vers l'apparition du diabète type 2 (**Kasuga, 2006**). Cette figure illustre l'influence négative des adipocytes sur le métabolisme du glucose. En effet, leur production d'adipokines, de cytokines pro-inflammatoires et d'acides gras libres favorise le développement de la résistance à l'insuline. La compensation de cette résistance à l'insuline par les cellules β permet de conserver une glycémie normale.

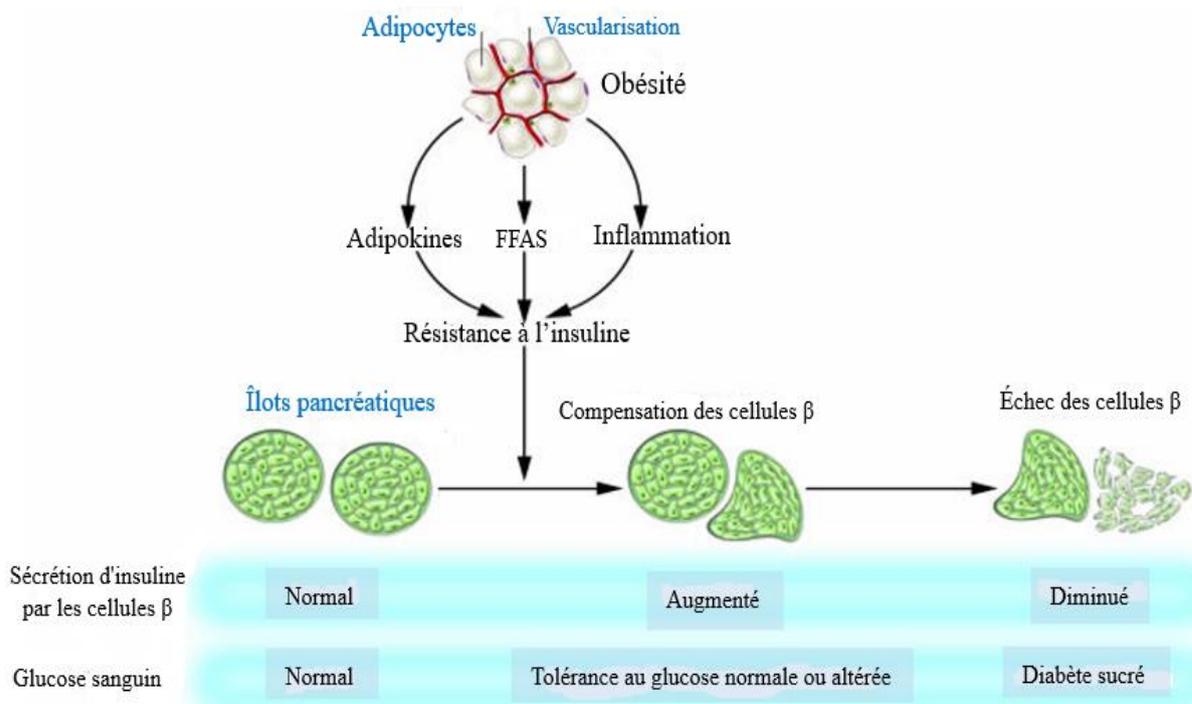


Figure 2: Le mécanisme physiopathologique du diabète type 2 (**Kasuga, 2006**)

5.3. Le diabète gestationnel

C'est une forme d'intolérance au glucose qui affecte les femmes pendant la grossesse.

Un groupe d'autres types de diabète causé par des défauts génétiques spécifiques dans la fonction ou l'activité des cellules bêta de l'insuline, une maladie pancréatique, ou médicaments ou des produits chimiques. (Anjali, 2008)

6 Mécanisme d'action de l'insulino-résistance

La résistance à l'insuline se manifeste d'abord par la captation du glucose au niveau des tissus, notamment musculaires. La diminution de la sensibilité à l'insuline entraîne une augmentation de la production de glucose dans le foie. Au niveau des adipocytes, la résistance à l'insuline est plus improbable et devrait se traduire par une accélération de l'hyperinsulinémie non évidente mais compensatoire, qui à son tour ralentit la dégradation de l'insuline. Cette hyperinsulinémie peut, lorsqu'elle est importante, favoriser la prolifération dans le derme sous forme de nigricans et de papillomes bénins couramment observés chez les patients insulino-résistants. (Ailhaud G. 2002)

7 L'insuline

7.1. La structure de l'insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémiant qui agit lorsqu'il y a une augmentation de l'utilisation du glucose par les tissus. Sa structure est constituée d'un polypeptide de petite taille, d'un poids moléculaire de 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B. La chaîne A a 21 acides aminés et la chaîne B en a 30. Les deux chaînes sont liées entre elles par deux disulfures. Un autre pont disulfure, intra caténaire, relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A (Figure 03). (Magnan et Ktorza, 2005).

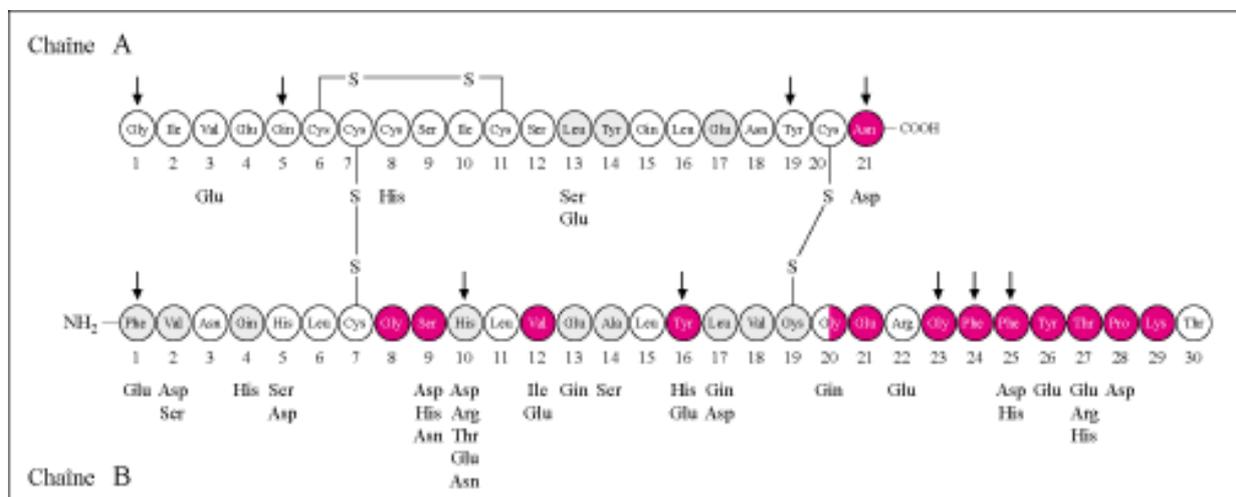


Figure 3: structure de l'insuline (Charbonnel et Blanchard, 1995).

La glycémie normale se situe entre 0,8 et 1 g/L. Lorsque le taux de sucre dans le sang augmente, le pancréas agit en sécrétant cette substance qui joue alors un rôle en ramenant le rapport à des valeurs normales. Ainsi, une carence en insuline provoque une accumulation de sucre dans le sang, conduisant au diabète (OMS, 2003).

L'insuline stimule l'absorption du glucose dans le sang par les tissus insulino-dépendants et son stockage sous forme de glycogène dans les tissus ainsi que dans les tissus non insulino-dépendants tels que le cerveau ou la rétine (Figure 4).

L'absorption et le métabolisme des glucides sont proportionnels à la glycémie et donc plus élevés chez les diabétiques (Hasslett et al., 2005).

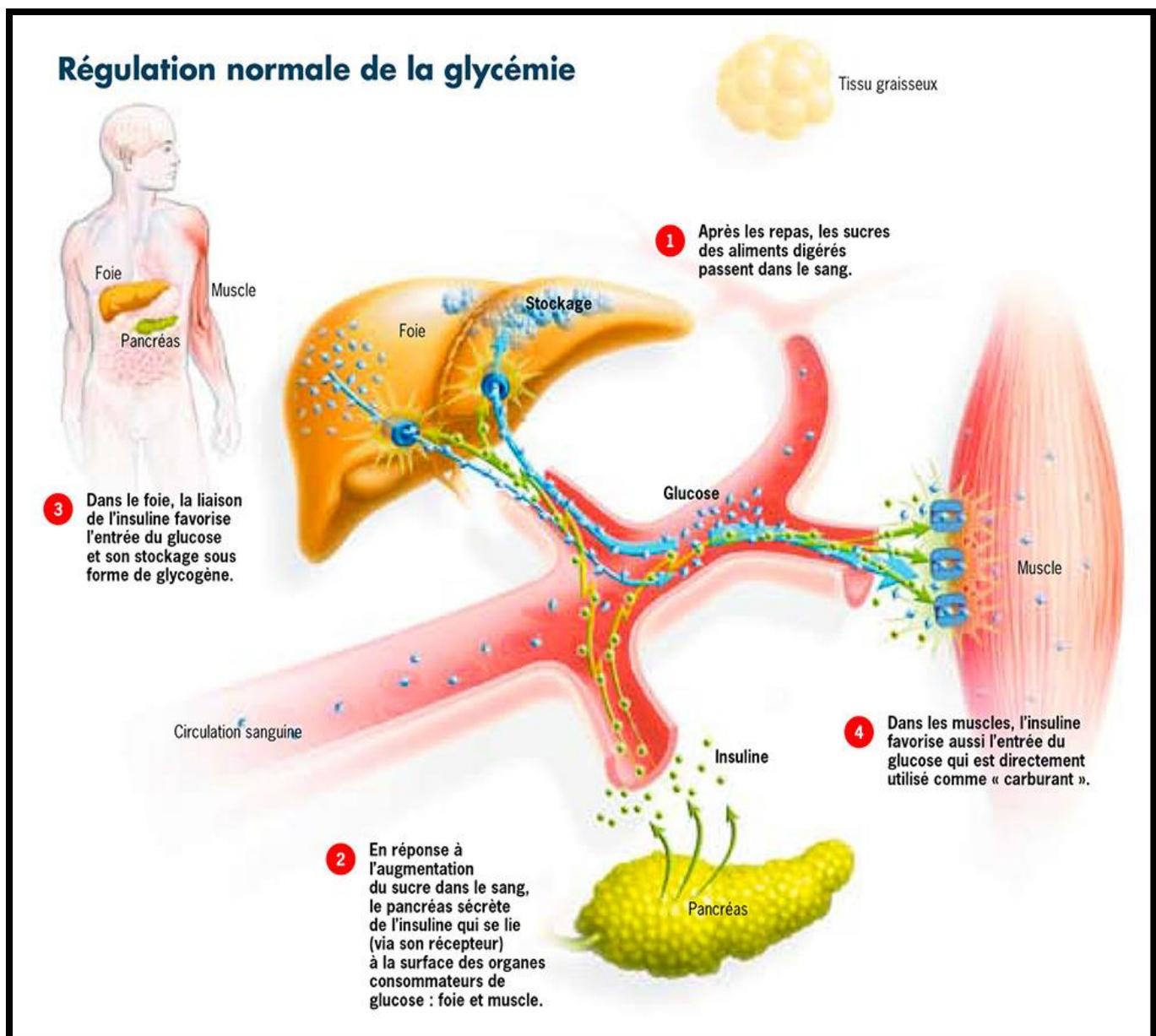


Figure 4: régulation normale de l'insuline (Marre, 2008).

7.2. Mécanisme d'action de l'insuline

La sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréatique résulte d'une augmentation physiologique postprandiale ou pathologique de la concentration sanguine en glucose. Ce glucose circulant induit la liaison de l'insuline sur ses récepteurs qui sont principalement situées au niveau des hépatocytes, des cellules adipeuses et des cellules musculaires. En se liant à son récepteur l'insuline, il active la tyrosine kinase du récepteur à l'origine d'une cascade qui conduit spécifiquement à la translocation des vésicules de stockage GLUT-4. L'insuline induit le mouvement des vésicules et les leurs au niveau de la membrane plasmique. La concentration de ce transporteur insulino-dépendant dans la membrane augmente alors. Une fois que l'insuline se lie à son récepteur et fusionne la vésicule avec la membrane plasmique, le glucose pourra pénétrer dans la cellule par diffusion passive. (Delpech, 2015)

8 Facteurs de risque de diabète

8.1. Obésité et lipotoxicité

Dans 80% des cas, le diabète est lié au surpoids voire à l'obésité. Cela se traduit par un indice de masse corporelle de 30. Les patients obèses sont 10 fois plus susceptibles de développer un diabète (Grimaldi, 2004). L'obésité notamment due au mode de vie actuel, la quantité de calories absorbées est bien supérieure à l'énergie dépensée. En effet, le mode de vie de notre société est caractérisé par une augmentation de l'ingestion de graisses et de glucose.

On estime que plus de 1,1 milliard de personnes sont en surpoids dans le monde dont 320 millions de personnes obèses (FID, 2003). En France, L'étude montre également qu'il y a 3 fois plus de diabétiques de type 2 en cas de surpoids et 7 fois plus en cas d'obésité.

L'obésité se caractérise par un état chronique dans lequel les graisses ne peuvent plus être stockées de manière habituelle mais par conséquent l'accumulation de celles-ci dans d'autres compartiments que ceux prévus à cet effet, tels que le tissu adipeux viscéral, les muscles, le foie, le cœur et le pancréas. Cette accumulation provoque une dérégulation et un dysfonctionnement associé, connu sous le nom de lipodystrophie (Kusminski et al., 2009). Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acide libre, favorise la synthèse des triglycérides dans le foie, stimule la production de sucre dans le foie. Au niveau musculaire, les acides gras libres sont pré-oxydés par rapport au glucose, entraînant une production accrue de coenzyme A, qui à son tour inhibe la glycolyse ; Tout cela contribue à l'exacerbation de l'hyperglycémie.

8.2. Les facteurs sociaux

La consommation d'aliments riches en graisses et glucides est devenue une habitude dans notre société moderne. De plus, la transition du milieu rural au milieu urbain est associée à des changements d'habitudes et d'activités physiques (**Solomons et Gross, 1995**). D'une part, les conditions de vie et de travail sont plus confortables, le corps est donc moins soumis aux contraintes physiques. De plus, un mode de vie sédentaire double le risque de diabète. D'autre part, la tendance alimentaire est aux boissons alimentaires à index glycémique élevé. Des études ont suggéré que la probabilité que les sujets féminins boivent une boisson gazeuse par semaine est de 38% contre 18% chez ceux qui boivent moins d'une boisson gazeuse par semaine.

(**Liebman et al., 2003**).

Une autre étude a révélé que la consommation de boissons était significativement associée au surpoids. (**Nicklas et al., 2003**)

8.3. L'hérédité

Le diabète de type 2 est une maladie également à prédisposition génétique, en plus de la présence de facteurs sociaux ou environnementaux. Le risque de développer un diabète chez un enfant ayant un des deux parents diabétiques est augmenté. De plus, chez des jumeaux monozygotes, la concordance de la maladie peut atteindre 90 % (**Grimaldi, 2004**).

8.4. L'âge

Risque de développer un diabète de type 2 avec l'âge. En effet, la tranche d'âge la plus touchée est celle des 40-59 ans. Chez les personnes âgées, il y a une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la résistance à l'insuline. (**Jackson, 1990**).

8.5. La grossesse

Le diabète gestationnel est considéré par l'OMS comme une maladie distincte qui disparaît après la grossesse. Cependant, il s'agit d'un facteur de risque ultérieur pour le type 2, ainsi que pour les bébés de plus de 4 kg (**Anaes, Février 2003**). De plus, un enfant né d'une mère atteinte de diabète gestationnel a un risque plus élevé de développer le type 2 et de développer une obésité. (**Grimaldi, 2004**).

9 Les complications du diabète

Le diabète reste soumis à une surmorbidity et à une surmortalité liées essentiellement à des connaissances dégénératives tissulaires, notamment niveau des nerfs, des reins notamment, de la rétine et cœur, il induit fréquemment l'apparition de complications aiguës ou chroniques (**Jakuš et Rietbrock, 2004**).

9.1. Les complications aigues du diabète

Le coma provoqué par l'acidocétose II entraîne un manque d'insuline vitale, à partir de laquelle les cellules de l'organisme vont être privées du glucose qui reste emprisonné dans la cavité sanguine. En réponse, le tissu adipeux stimule la lipolyse, entraînant la libération d'acides gras libres dans le corps. Ces acides gras sont absorbés puis convertis en acétyl-CoA qui est ensuite décomposé en corps cétoniques libérés excessivement dans le sang provoquant une acidose dans le corps (Buysschaert, 2006).

9.1.1. Le coma hyperosmolaire

L'hyperglycémie provoquant une polyurie osmotique intense à l'origine de déshydratation globale n'est pas compensée par les boissons. L'hypovolémie entraîne alors une insuffisance rénale fonctionnelle aboutissant à des voies urinaires et donc à une hyperglycémie (Moussard, 2005).

9.1.2. L'acidose lactique

L'acidose lactique survient mieux chez les diabétiques du type 2 traité avec des biguanides qui bloquent la production de sucre et peuvent augmenter la production de lactate. L'acidose lactique survient généralement en l'absence d'élimination des biguanides.

9.1.3. Le Coma hypoglycémique

Coma hypoglycémique Le coma hypoglycémique survient lorsqu'un diabétique est traité par une surdose d'insuline ou de sulfonylurée chez un patient atteint de diabète de type 2. (Moussard, 2005).

L'hypoglycémie est le résultat d'un déséquilibre de la triade "insuline-glucides-activité physique", soit par le foie inhibant le glucose, soit par une trop grande consommation de ce glucose par les tissus périphériques.

Divers signes d'hypoglycémie : signe adrénergique, signe hypoglycémique neurologique, signe non spécifique (céphalées, nausées, paresthésie notamment péri-buccales) (Lecaque, 2011).

9.2. Les complications chroniques du diabète

Les complications à long terme sont essentiellement chroniques et liées à l'augmentation de l'activation de la voie des polyols et du stress oxydatif, à la formation de produits finaux de glycation et à l'accumulation et à l'activation de la protéine kinase C.

Dans l'augmentation subséquente du métabolisme du glucose en sorbitol par la voie des polyols pendant l'hyperglycémie, de grandes quantités de NADPH sont nécessaires pour la

conversion du glutathion oxydé en glutathion réduit. Responsable des lésions tissulaires et de la mort cellulaire **(Nassaret al., 2007)** Le glucose réagit de manière non enzymatique avec les protéines pendant la glycation, ce qui peut affecter les protéines normales directement ou indirectement via la réponse RAGE de récepteurs membranaires spécifiques induisant des réponses de production d'oxygène et des transformations pathologiques transcription génique **(Nassaret al., 2007)**. Le diacylglycérol est responsable de l'activation des niveaux accrus de protéine kinase C, qui altère l'expression et/ou la fonction des protéines contribuant au dysfonctionnement des lésions tissulaires **(King, 2008)**.

10 Traitement

Le diabète reste à ce jour une maladie incurable. Les objectifs du traitement sont de maintenir l'équilibre glycémique, de stabiliser l'évolution de la maladie, de prévenir les hypoglycémies et l'acéto-acidose, de prévenir les complications et de lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaire associés. Le contrôle de la maladie est toujours très individualisé et la coopération du patient est essentielle. **(Maroua et al 2017)** Le traitement actuel du diabète sucré vise à soigner et non à guérir la maladie. Le contrôle glycémique est basé sur un régime alimentaire bien équilibré et avec moins de calories, l'exercice physique et le traitement médicamenteux qui est représenté seulement par l'insuline chez les diabétiques de type 1. Aussi, il est constitué des antidiabétiques oraux (ADO) et d'insuline chez les diabétiques de type 2. **(Charbonnel et Cariou, 1997)**

Ces thérapies causent chez la plupart des patients, comme tous les médicaments, de graves effets indésirables le plus sérieux est l'hypoglycémie (provoquée le plus souvent par un apport alimentaire en sucres insuffisant ou par une activité physique inhabituelle), problèmes digestifs, coma d'acidocétose et autre. Dans nombre de cas le taux de mortalité est dû au manque d'efficacité des molécules des produits utilisés pour le traitement du diabète. **(Adjrah et al 2017)**.

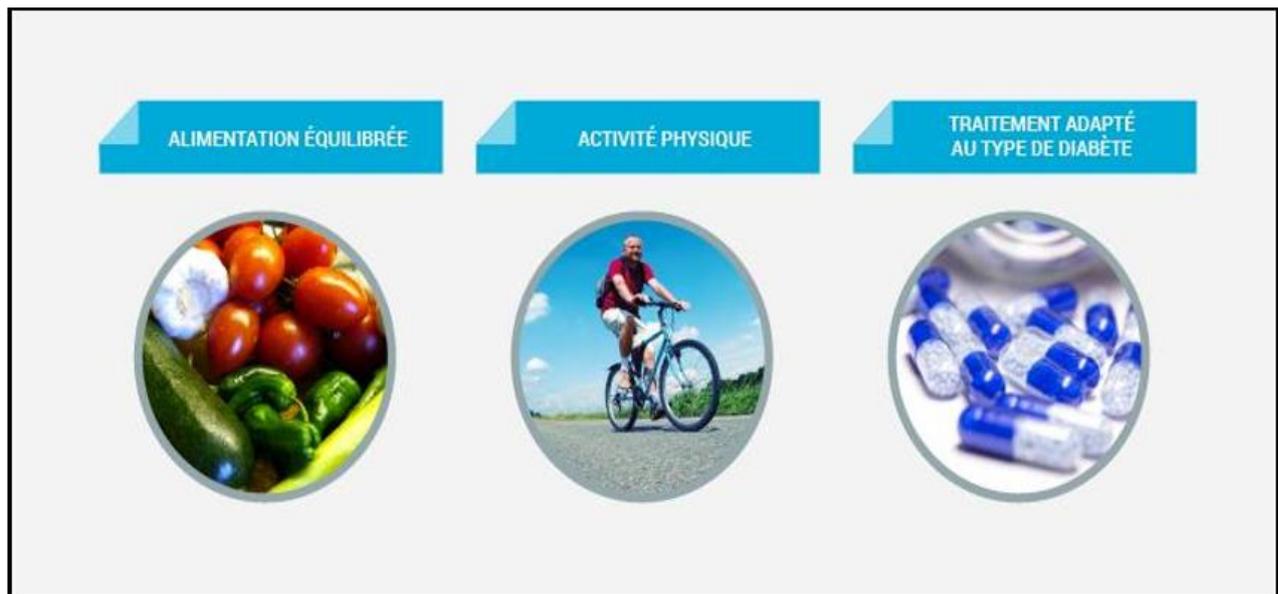


Figure 5: le traitement du diabète (CEED, 2016).

10.1. Les objectifs du traitement

- Corriger le déséquilibre glycémique,
- Éviter les complications,
- Correction des troubles métaboliques connexes
- Bonne qualité de vie garantie (Hanaire, 2005).

10.2. L'alimentation du sujet diabétique

Le principe est d'appliquer une alimentation variée et de respecter le rythme alimentaire le plus régulier tant au niveau des horaires que des repas.

Pour les diabétiques, l'alimentation doit être répartie tout au long de la journée, Commencez par un petit-déjeuner adéquat pour fournir de l'énergie le matin et éviter l'hypoglycémie (Brue, 2005).

10.2.1. Recommandations diététiques

Actuellement, les grands principes sont :

- Restriction calorique modérée : 500 à 1000 calories de valeur normale
- Retrouvez un équilibre de 55% de glucides, 30% de lipides et 16% de protéines.
- Il faut consommer des aliments à index glycémique bas, sauf en cas c'accident hypoglycémique
- Donner beaucoup de fibres solubles, résistance aux amidons, par exemple les bananes et les légumineuses. Cela ralentit l'absorption des aliments dans l'intestin et

réduit par la suite l'hyperglycémie postprandiale, l'hyperinsulinémie réactive et le taux de cholestérol. (Seignalet, 2004)

10.3. L'activité physique

L'activité physique est essentielle pour lutter contre l'hyperglycémie chronique, équilibrer le diabète et ralentir l'apparition de certaines maladies vasculaires.

Devrait faire une activité physique relativement intense cinq fois par semaine pendant une période de 20 à 50 minutes. Cependant, le niveau d'activité doit être déterminé en fonction de la capacité du patient, car la pratique sportive n'est pas sans risque. Une évaluation préliminaire peut déterminer quel type d'activité physique est approprié (Brue, 2005).

Cette activité peut se caractériser par la pratique de sports légers (marche, natation...) ou une modification du mode de vie du patient (remplacer l'ascenseur par les escaliers...) (Halimi et Grimaldi, 2006).

10.4. Le traitement médicamenteux

10.4.1. Médicaments antidiabétiques

10.4.1.1 Les médicaments antidiabétiques oraux

Il existe différents types d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre eux sont passés en revue ici : Les biguanides, les glitazones, les sulfonamides, les glinides et les inhibiteurs des glucosidases. Les deux premiers réduisent la résistance à l'insuline ; tandis que les trois derniers stimulent la sécrétion d'insuline (Klein, 2009).

- **Les insulinosécreteurs**

Les sulfamides hypoglycémiants

Ils stimulent la sécrétion d'insuline postprandiale et entre les repas en se liant aux récepteurs des cellules bêta pancréatiques, par un processus similaire à celui de la stimulation du glucose. Exemple : glibenclamide, gliclazide, glimépiride).

Les glinides : le répaglinide

Leur mécanisme d'action consiste également à stimuler la sécrétion d'insuline, mais contrairement aux sulfamides, ils agissent si la glycémie n'augmente pas.

- **Les insulinosensibilisateurs**

Les biguanides : la seule forme commercialisée en France et au Mali est la metformine.

Les glitazones (roziglitazone et pioglitazone).

10.4.1.2 L'insulinothérapie

Pour le diabète de type 1 l'insulinothérapie est le seul traitement. Elle consiste à remplacer l'insuline déficiente par des injections quotidiennes d'insuline exogène en quantités prédéfinies en fonction de la glycémie (**Klein, 2009**).

Le traitement à l'insuline est indiqué chez tous les patients atteints de diabète de type 1, en cas de grossesse dans le diabète de type 2 mais dans les cas suivants : hyperosmolarité décompensée, état interstitiel, médicament diabétogène, contre-indication au traitement par voie orale, échec du traitement par voie orale chez les malades non obèses.

- **Les insulines rapides** : Actrapid humaine (HM), Umuline rapide...
- **Les insulines semi-retard** : Insulatard (NPH).
- **Les analogues d'insulines** : rapide (exemple : novorapid, humalog, apidra...).
- **Les intermédiaires premelangées** : (novomix- 30, novomix-50, mixtard-30).
- **Les analogues retard** : (lantus, levemir...) (**Hanaire, 2005**).

11 Traitement par la phytothérapie

Les plantes médicinales sont utilisées pour le contrôle du diabète dans de nombreux pays. Environ 1200 espèces végétales, couvrant 725 genres différents et 183 espèces végétales dans le monde, sont considérées comme bénéfiques pour les diabétiques et sont utilisées dans le monde entier. On pense que la plupart d'entre eux ont des propriétés hypoglycémiantes, mais la plupart de ces affirmations sont isolées et quelques-unes ont été scientifiquement vérifiées. (**Bouxid, 2012**).

11.1. Phytothérapie

Le mot phytothérapie vient de deux mots qui signifient essentiellement " soigner avec les plantes ". La phytothérapie fait référence à une médecine à base d'extraits de plantes et des principes actifs naturels (**Boussaid et al., 2014**).

D'après l'O.M. S (**2000**), la phytothérapie est la somme totale des connaissances, des compétences et basée sur des théories, des croyances et des expériences spécifiques à une culture et utilisée pour maintenir une bonne santé humaine ainsi que pour prévenir, diagnostiquer et guérir des maladies physiques, mentales ou déséquilibrées. Elle est associée à une expérience pratique et à des observations faites de génération en génération et transmises oralement ou par écrit.

Il existe actuellement deux concepts distincts :

11.1.1 La phytothérapie traditionnelle

Il s'agit d'une thérapie alternative qui vise à traiter les symptômes d'une maladie. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle repose sur l'utilisation de la plante selon ses vertus découvertes (**Chabrier, 2010**). Elles s'intéressent à des affections saisonnières spécifiques allant des troubles bénins aux symptômes hépatobiliaires, en passant par les troubles dermatologiques ou digestives (**Prescrire, 2007**).

11.1.2 La 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 que l'examen clinique. Son mode d'action repose sur un traitement à durée limitée qui agit sur le système nerveux végétatif (**Chabrier, 2010**).

11.2. Types de la phytothérapie

D'après (**Strang, 2006**), La phytothérapie a différents types :

11.2.1 Aromathérapie

C'est une thérapie qui utilise des substances aromatiques (essences) sécrétées par diverses plantes. Ces huiles sont des produits complexes et pénètrent souvent la peau.

11.2.2 Gemmothérapie

Il est basé sur l'utilisation d'extraits alcooliques de tissus végétaux tels que les bourgeons et les racines.

11.2.3 Herboristerie

C'est la thérapie la plus classique et ancienne. L'herboristerie se sert de plante fraîche ou séchée. Elle utilise la plante entière ou une partie de l'écorce, des fruits, des fleurs. La préparation repose sur des méthodes simples, principalement à base d'eau : décoction, infusion, macération. Ces préparations existent aussi sous forme plus moderne de gélule de poudre de plante sèche.

11.2.4 Homéopathie

Elle a recours aux plantes d'une façon prépondérante, mais non exclusive. Les trois quarts des principes actifs sont d'origine végétale, le reste est d'origine animale et minérale.

11.2.5 Phytothérapie pharmaceutique

Elle utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans l'alcool éthylique ou autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantité suffisante pour une action rapide et durable. Ils se présentent sous forme de sirop, de gouttes, de gélules et lyophilisats.

12 Apithérapie

Les abeilles produisent un grand nombre de produits contenant des constituants bioactifs comme le miel, la propolis, la gelée royale, le pollen d'abeille, la cire et le venin d'abeille, qui ont été utilisés par différentes civilisations pendant des siècles pour traiter divers maux. (Al Naggar *et al.*, 2021).

L'apithérapie est un traitement avec les abeilles ou leurs produits comme agents thérapeutiques /prophylactiques (miel, pollen d'abeille, propolis, cire d'abeille, gelée royale et venin d'abeille) pour prévenir ou traiter de nombreuses maladies (Fratellone *et al.*, 2016 ; Lima *et al.*, 2020).

Aujourd'hui, l'apithérapie fait partie de la médecine complémentaire et intégrée dans de nombreux pays. En outre, en raison de leurs nutriments, la consommation de produits apicoles sous forme compléments alimentaires et fonctionnels a augmenté (Pasupuleti *et al.*, 2017 ; Al Naggar *et al.*, 2021).

12.1. Histoire de l'apithérapie

Le terme apithérapie vient du latin « apis » qui signifie abeille, et du grec « therapeia » qui veut dire cure. L'apithérapie est donc l'art de soigner par les abeilles (Choi YM *et al.*, 2006)

L'apiculture consiste à élever des abeilles pour exploiter les bienfaits de la ruche. Les abeilles sont apparues il y a 100 millions d'années lorsque les angiospermes, plantes à fleurs, sont apparues. Les insectes ont joué un rôle essentiel depuis la naissance des plantes à fleurs.

En effet, le processus de reproduction des plantes subit une étape de transport du pollen par les insectes appelée la pollinisation. (Avisse I, 2014)

A l'époque préhistorique, l'apiculture était strictement inexistante. L'homme récolte le miel en détruisant les colonies sauvages. Ceci est corroboré par la première représentation symbolique de la récolte du miel. Cette peinture rupestre mésolithique, qui a entre quatre à sept mille ans, a été découverte en 1924 à la grotte des araignées, près de Valence en Espagne. Elle représente un homme tenant un vase suspendu à une vigne récoltant du miel avec des abeilles tout autour de lui.

13 L'apiculture

L'apiculture est l'art de cultiver les abeilles pour tirer le maximum de cette industrie à un coût minimum (Warré, 2005). Cette activité complémentaire contribue au développement de l'élevage et à la protection de l'environnement (Cran, 1990).

13.1. L'apiculture dans le monde

Abeilles mellifères, vivant à l'état sauvage il y a 10 à 20 millions d'années, avant l'apparition de l'homme (**Philippe, 1999**). Ce dernier commence à la domestiquer en lui donnant un abri (paniers, troncs d'arbres creux et poteries).

Selon **Cherbuliez (2001)**, C'est en Egypte que l'on a trouvé les premières preuves réelles de l'apiculture datant de 2400 avant JC, mais c'est en Grèce et dans la Rome antique que ça a vraiment réussi. L'esclave chargé de cette tâche était nommé apianus pour les Romains et melitouros pour les Grecs.

13.2. L'apiculture en Algérie

Sous la période coloniale française, l'apiculture en Algérie a commencé à évoluer des pratiques apicoles traditionnelles vers des pratiques modernes, ce n'est qu'à partir des années 70 que la ruche moderne a envahi l'ensemble des campagnes avec l'amélioration des modes opératoires à travers différents programmes de développement. (**Abderrahim, 1985**)

Avec la création de l'association des apiculteurs en Algérie par le médecin REISSER à BORDJ MENAIL. Elle a donc encouragé les apiculteurs à pratiquer l'apiculture moderne contre les pratiques anciennes.

13.3. Les produits de la ruche

Les produits de la ruche occupent une certaine place depuis l'Antiquité comme le miel, la cire et la propolis, d'autres ont un demi-siècle comme le pollen et la gelée royale. Leur usage étonnant s'explique par les bienfaits thérapeutiques qu'ils ont développés au point de créer une nouvelle branche appelée apithérapie (**tableau 1**)

Tableau 1: produit de la ruche

Produit	Définition	Composition	Caractéristiques
 <p>Cire</p>	<p>La cire est une substance grasse sécrétée par des paires de glandes cirières. Ce sont des corps chimiquement stables. Elle résiste à l'hydrolyse et à l'oxydation</p> <p>(Ravazzi, 2003).</p>	<p>- Hydrocarbures 12%</p> <p>-Acides libres 13%</p> <p>-Esters 72%</p> <p>(Philippe, 2007).</p>	<p>Emolliente ;</p> <p>Cicatrisante et anti inflammatoire utilisée en pharmacie et en cosmétique.</p> <p>(Bradbear,2005).</p>
 <p>Gelée royale</p>	<p>C'est une sécrétion des glandes situées sur le dessus de la tête de l'abeille ouvrière, cette sécrétion est particulièrement active chez les abeilles âgées de 5 à 14 jours</p> <p>(Biri, 2003).</p>	<p>-Eau 60 à 70% ;</p> <p>-Hydrates de carbone 11 à 23% ;</p> <p>-Protéines et acides aminés 9 à 18% ;</p> <p>-Lipides 4 à 8% ;</p> <p>-Petite quantité de sels minéraux et vitamines</p> <p>(BECHET,2002).</p>	<p>-Meilleure oxygénation du cerveau</p> <p>-Rééquilibrant et revitalisant</p> <p>-Stimulante et tonifiante</p> <p>(Ravazzi, 2003).</p>
 <p>Pollen</p>	<p>C'est une fine poussière produite par les étamines des fleurs.</p> <p>Les abeilles le ramassent comme des petits pilotes qui le transportent à la ruche dans leurs paniers</p> <p>(Ravazzi, 2003).</p>	<p>-Eau 18% ;</p> <p>-Hydrates de carbone ;</p> <p>-Fibres alimentaires ;</p> <p>-Protéines et acides aminés, lipides, sels minéraux, vitamines</p> <p>(Bechet, 2002).</p>	<p>-Protège l'organisme des radicaux libres</p> <p>-Tonifiante et stimulante ;</p> <p>(Ravazzi, 2003).</p>

 <p>Propolis</p>	<p>C'est une résine que les abeilles prélèvent sur les bourgeons et l'écorce de certains plantes, elle est utilisée par les abeilles pour enrober les alvéoles afin d'optimiser la régulation du microclimat dans la ruche (Prost, 2005).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Résines et baumes 55% ; -Cire 25 à 35% ; -Huiles volatiles 10% ; -Pollen 5% ; -Diverses 5% ; <p>(Ravazzi, 2003).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Cicatrisante ; -Antiseptique ; -Antivirale, peut aussi soulager les troubles digestifs (Bechet, 2002).
 <p>Venin</p>	<p>C'est un liquide semblable à un sirop, de couleur jaunâtre et opalescent. Son goût est amer, son odeur rappelle celle du miel et son pH est acide (Bechet, 2002).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Beaucoup d'eau ; -Une histamine ; -Enzymes et autres composés volatils <p>(Prost, 2005).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Anticoagulant ; -Cardiotonique ; -Action antifongique -Inhibitrices de certaines bactéries (Ravazzi, 2003).

13.4. Propolis- un nouvel agent antidiabétique

Malgré les puissants effets bénéfiques de diverses stratégies thérapeutiques telles que les médicaments antidiabétiques oraux et l'insulinothérapie s effets secondaires indésirables associés à ces stratégies ont incité la communauté scientifique à rechercher des alternatives (Peschke et al.,2022).

La phytothérapie est l'une de ces stratégies thérapeutiques potentielles qui implique l'utilisation des source médicinales traditionnelles telle que la propolis, grâce à ses composés riches en flavonoïdes et polyphénols ...etc, sans provoquer d'effets secondaires. (Alujoju, 2021)

Chapitre II : La propolis

1. Généralités

La propolis spécifie toute une gamme de substances résineuses et balsamiques, dont la consistance visqueuse est captée par les abeilles de certaines parties des plantes, substances qu'elles ramènent à la ruche et qu'elles peuvent partiellement modifier en emportant au gré de certaines sécrétions cireuses et salivaires (Donadieu, 2008). **Figure 06**



Figure 6: propolis dans la ruche (1)

(<https://www.tigoo-miel.com/la-propolis-dans-la-ruche>)

La propolis ou colle d'abeille est une substance naturelle gommeuse et balsamique, de consistance visqueuse, émise par les mellifères. Sa couleur varie considérablement du brun foncé, jaune, vert au rouge selon sa situation géographique (Zulhendri *et al.*, 2021).

L'origine de ce changement de couleur est due aux différences de végétation et d'âge de la colonie (Ożarowski *et al.*, 2022).

Il est produit par les abeilles à partir des bourgeons résineux, des bourgeons et des pétioles des feuilles de diverses plantes présentes autour de la ruche, mélangés aux sécrétions salivaires lentement sécrétées par le pharynx de l'hypo-ouvrière (Dezmirean *et al.*, 2022). À des températures élevées, la propolis est douce, souple et très collante, cependant, lorsqu'elle est refroidie, et surtout congelée au point de congélation ou près, elle est dure et cassante (Sforcin *et al.*, 2016)



Figure 7: propolis brute (2)

(<https://www.medposhtoyu.com.ua/ru/shop/propolis-ru/propolys-pchelynyj-10-hramm-pchelynyj-klej-propolis/>)

2. Aperçu historique

La propolis était autrefois moins connue que le miel. Peut-être que ses usages médicaux ont été découverts plusieurs millénaires avant notre siècle. Plus tard, elle a été utilisée par les Perses, les Grecs, les Romains et même les Incas (**Donadieu, 1981**).

Au cours du 1er siècle avant J. C. elle a été mentionnée dans l'ouvrage du célèbre savant Latin Varron, ainsi que dans les œuvres du poète Virgile. En Rome, la propolis était très recherchée et en vendant plus cher que le miel. Chaque légionnaire romain avait une petite quantité sur lui pendant la campagne militaire (**Debuyser, 1984 ; Donadieu, 1981**).

Au 2ème siècle, le médecin Galien l'a mentionné dans ses traités.

Au 11ème siècle, le philosophe et médecin Iranien Avicenne note à son propos « la propolis a la qualité de faire éliminer les pointes de flèches et les épines, nettoie facilement et amollit fortement » (**Debuyser, 1984**).

Au 12ème siècle, elle a été utilisée dans le contexte des infections fébriles chez les Incas, ainsi qu'elle est retrouvée également dans les livres médicaux de Géorgie.

Au début de 18ème siècle en France, le terme propolis était mentionné dans les écrits d'Amboise (chirurgien d'Henri II, de François 1er, de Charles IX ainsi que d'Henri III).

A la fin du 19^{ème} siècle, son apogée d'utilisation a été connu à la guerre de Boers en Afrique du Sud grâce à ses propriétés désinfectantes et cicatrisantes (**Debuyser, 1984 ; Donadieu, 1981**)

A la fin de 20^{ème} siècle, il y a un gros marché pour la propolis en Russie en Allemagne, c'était un remède populaire qui prétend guérir tous les maux. Elle est utilisée surtout en usage externe comme anti-infectieux, cicatrisant, adoucissant et anti-inflammatoire sous forme d'onguent, d'emplâtre, de lotion et de fumigation (**Debuyser, 1984**).

La propolis a été expérimentée dans des cliniques Soviétiques en 2^{ème} guerre mondiale. Également en médecine vétérinaire expérimental, La propolis est très intéressante pour soigner les plaies et blessures de toute nature.

Depuis quelques années, des nombreux chercheurs sont intéressés et évalués scientifiquement par des essais cliniques et expérimentaux.

3. Les propriétés physico-chimiques de la propolis

3.1. La Couleur

Elle varie selon l'origine, va du jaune clair, au brun très foncé, presque noir (brun jaune, brun vert, brun rouge) (**Tosi et al, 2006**).



Figure 8: Différentes couleurs de propolis (3)

(<https://www.tigrou-sait-tout.fr/vertus-miraculeuses-poudre-propolis/>)

3.2. La Saveur

Habituellement amer et âcre (**Tosi et al, 2006**).

3.3. L'Odeur

En général, Arôme sucré agréable, mélangé avec du miel, de la cire.

Et d'autres produits (vanille, cannelle...). L'odeur change selon sa source (**Tosi et al, 2006**).

3.4. La consistance

La propolis est une substance dont la consistance varie en fonction de la température :

15 C° dure et friable. 30 C° molle, malléable, collante et gluante. Le point de fusion varie entre 60 à 70 C° en moyenne mais peut atteindre 100 C° (**Kerll, 1996**).

3.5. La Solubilité

La propolis est insoluble dans l'eau froide. Cependant, elle est partiellement soluble dans l'acétone, l'alcool, le benzène, le chloroforme, etc. il est important pour nous que la propolis soit très soluble dans la soude caustique à 2% (**Donnadieu, 2008**).

3.6. La densité

Elle est de 1.2 en moyenne

4. Origine de la propolis

L'extraordinaire endurance des abeilles estimée à plusieurs millions d'années est due aux moyens naturels qu'elles ont connus dans la nature pour faire face à toutes sortes de maladies et de parasites. Les abeilles récoltent une résine trouvée sur les pousses, les branches et les blessures de certains arbres et arbustes pour se protéger des attaques microbiennes mais aussi des insectes (un effet répulsif) (**Gregoris, 2010**). En mélangeant cette résine avec de la cire et des enzymes sécrétées par leur système glandulaire, ils obtiennent une colle appelée : la propolis. Les abeilles récoltent cette résine lorsque la température est de 18 à 20 °C, la modifient avant de l'envoyer dans la ruche pour colmater les trous, afin d'assurer une parfaite étanchéité associée à une excellente stérilisation (**Bogdanov, 2010**). L'ouverture à l'entrée de la ruche est toujours ajustée remodelée à l'aide de propolis afin d'ajuster ses dimensions son orientation en fonction des conditions climatiques. Ce passage forme aussi une sorte de « sas à gaz de décontamination » à l'entrée où chaque abeille entrante ou sortante devra se poser, le nom de propolis en grec signifie pro. "devant" et polis : "ville", va chercher sa résine dans son écosystème et bien de cet écosystème la composition va dépendre de la propolis (**Burdock, 1998**).

Et pour les plantes algériennes, la propolis provient du pin (*Pinus* sp) (**Fig 9 a**), et du chêne (chêne liège et sky oak) (**Fig 9 b**) de la région semi-aride au nord-est de Balad. Châtaignier (**Fig 9 c**), casuarina, cyprès (*Coprisus* sp) (**Fig 9 d**) ou peuplier (*Populus* sp).



a : Pin (*pinus* sp), b : Chêne liège, c : Châtaignier, d : Cyprès (*Cupressus* sp)

Figure 9: Quelques plantes source de la propolis en Algérie (**Ferhoum, 2010**)

5. Composition de la propolis

L'origine botanique dont proviendra la propolis est le facteur responsable de sa composition spécifique. L'autre facteur serait des modifications apportées par les hyopharyngiennes de l'abeille qui donneraient d'autres facteurs spécifiques ainsi que certaines modifications (hydrolyse des hétérosides de flavonoïdes en aglycone) (**Hégazi, 1997**). La propolis est constituée de 50 à 55% de résines et d'huiles aromatiques, 30% de cires et graisses, 10% d'huiles essentielles, 5% de pollen et 5% de matière organique et parmi les suivants on trouvera de nombreux flavonoïdes et dérivés phénoliques ainsi que leurs esters, aromatiques dérivés de minéraux (fer, calcium, zinc, cuivre, manganèse) et des vitamines (C, E et du groupe B). (**Marcucci, 1995 ; Viuda-Martos et al., 2008**). La fraction polyphénolique est très différente d'une propolis à l'autre et forme ainsi une empreinte spécifique identifiant l'origine botanique de cette propolis (**Bankova, 2000 ; Sawaya et al., 2010**). Chaque composé bioactif, ce sont les propriétés pharmacologiques de chaque type de propolis qui seront régulées par sa composition. Pour l'usage humain, il est important de caractériser, standardiser et contrôler la composition de la propolis utilisée (**Bankova, 2005**).

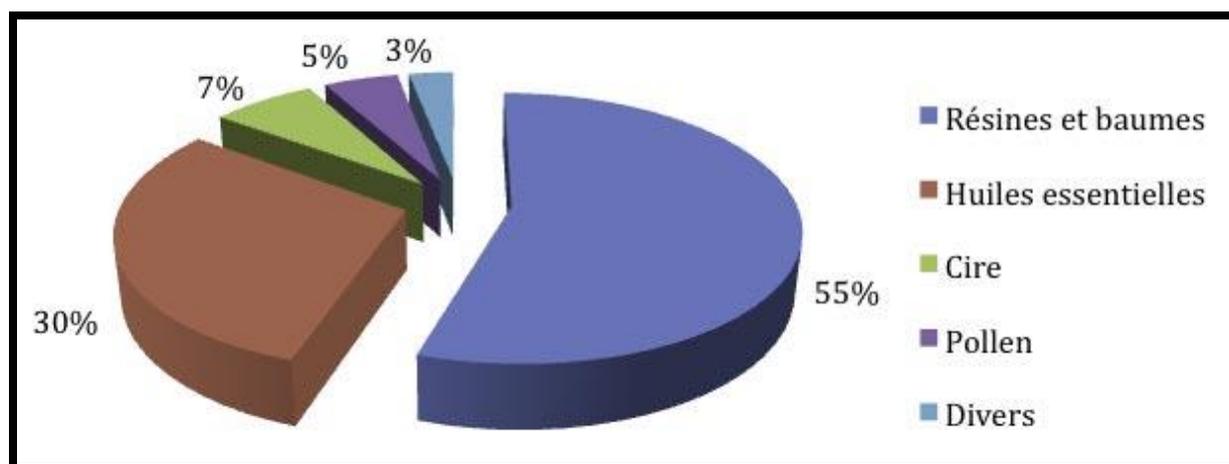


Figure 10: la composition de la propolis (apimab laboratoires ,2023)

6. La Récolte

Il y a deux méthodes principales possibles pour la récupération de la propolis par l'apiculteur soit par le raclage et le grattage ou par les grilles : (Waring et Waring, 2012)

6.1. La première méthode

La méthode par raclage et grattage des cadres et parois de la ruche est réalisée à l'aide d'un couteau. La plupart du temps cette méthode est utilisée en hiver qui est la saison idéale pour elle car la propolis est plus dure et plus friable et de ce fait se décollera plus facilement de ses supports. L'inconvénient de cette méthode est qu'il y a beaucoup d'impuretés telles que des débris de bois, des petits clous, des fragments d'abeilles et autres qui devront être éliminés après la récolte. De ce fait cette méthode n'est pas très utilisée. (Amigou, 2016).



Figure 11: Récolte de la propolis par grattage des cadres (4)

(<https://www.bien-etre-au-naturel.fr/propolis-resine-bonne-sante/>)

6.2. La seconde méthode

Consiste à placer des grilles en plastique souple au-dessus des cadres. Etant donné que les abeilles ne supportent pas les trous, elles s'empressent de les boucher avec de la propolis. Les grilles sont ensuite mises au congélateur afin que la résine soit cassante et donc plus facile à récolter. L'avantage de cette méthode est la récolte de propolis avec très peu d'impuretés.

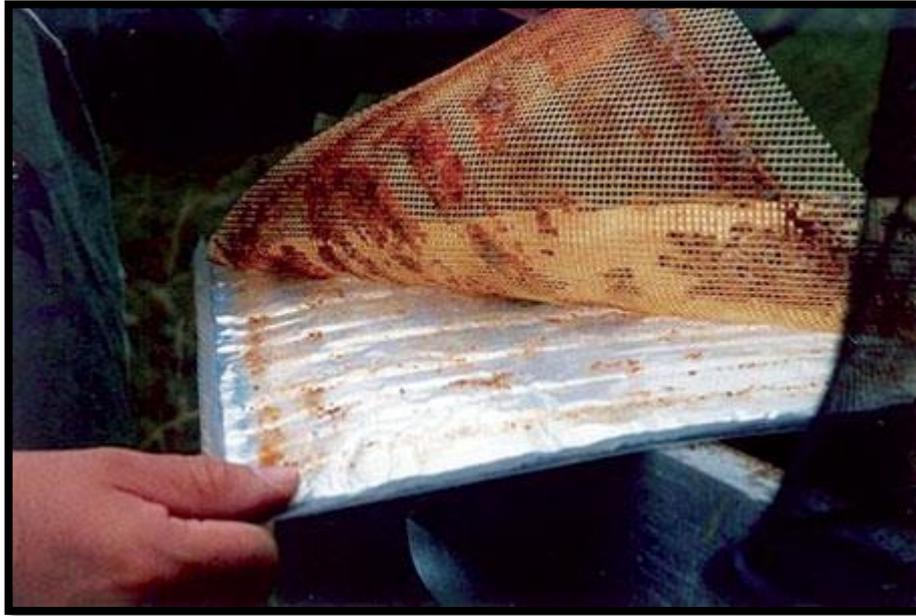


Figure 12: Récolte de la propolis par l'utilisation d'une grille (5)

(<https://apiculture69.fr/la-propolis-de-la-recolte-a-lutilisation/>)

7. Utilisation de la propolis

7.1. Utilisation de la propolis par les abeilles

A l'intérieur de la ruche, la propolis sert de mastic de ciment ou de baume. Les abeilles l'emploient pour : (Lavie, 1975).

- Assurer une meilleure isolation thermique ;
- Obturer les fissures ;
- Réduire l'ouverture de trou de vol dans les régions à climat froid ; (Figure 13)
- Recouvrir les corps étrangers (souris, cétoines, frelons...etc.) qu'elles ne peuvent pas évacuer ;
- Réparer les rayons et renforcer les minces parois des alvéoles en l'incorporant à la cire que l'abeille sécrète ;
- Stériliser les alvéoles avant la ponte.



Figure 13: Les abeilles réduisent le trou de vol avec la propolis (6)

(<https://www.nature-et-abeilles.fr/vie-de-la-ruche/produits-de-la-ruche/le-propolis/>)

7.2. Utilisation de la propolis par l'homme

La propolis est largement utilisée dans plusieurs domaines tels que :

7.2.1. Cosmétique

La propolis et ses extraits ont été largement utilisés en dermatologie et en cosmétique (Lavie, 1975). Ses effets sur la régénération et le renouvellement des tissus ont été minutieusement étudiés. Avec ses propriétés bactéricides et fongicides, il est bénéfique dans diverses applications (Krell, 1996).

7.2.2. Médecine

La propolis est utilisée dans une variété de traitements tels que :

- Problèmes cardiovasculaires
- Appareil respiratoire (pour diverses infections)
- Soins dentaires
- Les ulcères
- Infections et lésions des muqueuses
- Le cancer (Ito et al., 2001)
- Le diabète (Fuliang et al., 2005)
- Elle est également utilisée pour soutenir et renforcer le système immunitaire (Krell, 1996).

8. Technologie alimentaire

Les activités antioxydantes, antifongiques et antibactériennes de la propolis occupent une place de choix dans ce domaine. Les résidus de propolis semblent avoir un effet général sur la santé humaine. Cependant, très peu d'études ont été faites sur les effets secondaires possibles de consommer plus de propolis. D'après la littérature, certains composants identifiés dans les propolis peuvent être très nocifs pour la santé humaine (**Krell, 1996**).

La propolis peut être utilisée comme conservateur en matériel d'emballage de nourriture (**Mizuno et al, 1987**) Il est également utilisé pour l'extension de la conservation du poisson congelé.

9. Les formes commercialisées de la propolis

Dans le circuit commercial, la propolis est proposée sous de nombreuses formes de présentation, la plupart sous forme de spécialités parapharmaceutiques, où elle est soit seul composant, soit combiné avec des produits à des fins thérapeutiques ou cosmétiques. On trouve ainsi : (**Donadieu, 2008**)

- Propolis naturelle, seule substance active : pâte, granules ou poudre.
- La propolis naturelle associée à un ou plusieurs produits diététiques, mais aussi certaines plantes médicinales et huiles essentielles.
- Des extraits de propolis : extrait fluide (teinture alcoolique), Extrait fin ou extrait sec.

Le tableau suivant (tableau 2) illustre les formes commercialisées de la propolis par certains laboratoires en France, présenté par **Nicolaÿ (2014)**. Le statut du produit est spécifié après son nom entre parenthèses avec les légendes suivantes :

CA = Complément Alimentaire ; DM = Dispositif Médical ; H = Hygiène et cosmétique ; M = Médicament.

A partir du tableau 2 ainsi que le catalogue des produits à propolis (annexe 1), nous avons constaté que la propolis se trouvait dans de nombreuses préparations :

- ❖ **Gomme** : La propolis à mâcher peut-être utiliser pure comme un chewing-gum
- ❖ **Gélule** : Pour renforcer les défenses immunitaires et apporter un traitement radical.
- ❖ **Spray** : Pour une bonne hygiène buccale, nettoyage nasal et rhinite.
- ❖ **Sirop** : Sirop à base de propolis et miel système immunitaire, anti-asthénie, (en cas de fatigue, de maux de gorge ou de toux).
- ❖ **Pâte dentifrice** : protection des gencives.

- ❖ **Champoings** : Nettoyer et entretenir les cheveux délicats.
- ❖ **Crème** : pour irritation cutanée et petites plaies.
- ❖ **Savons** : soins des peaux à problèmes.

Tableau 2: Les formes commercialisées de la propolis (Nicolaj, 2014).

Voie D'administration	Indication	Nom	Composition
Buccale	Hygiène bucco-dentaire, apaise la gorge, action antibactérienne, système immunitaire	Propolis spray oral (CA)	Extrait aqueux de propolis, HE Tea tree, HE Eucalyptus globulus, HE Lemon
Buccale	Protection des gencives	Dentolispâte dentifrice propolis (H)	Propolis, Argile
Buccale	Hygiène buccale et hydratation cutanée	Propolis française 100%, sans alcool spray oucptegttes (H)	Propolis blanche
Capillaire	Cheveux fragiles	Sabounia Shampooing propolis(H)	Propolis
Capillaire	Cheveux fragiles dévitalisés	Bioformule Shampooing miel propolis bio Fl/200ml (H)	Propolis, miel
Cutanée	Irritation Cutanée, petites plaies	Biocrème® Propolisrréparatrice (H)	Propolis de Baccharis (Brésil)
Nasale	Rhinite et Nettoyage Nasale	Caron spray nasal propolis 20ml (H)	Extrait de Propolis
Orale	Système Immunitaire,	Propolissusbuv (H)	Propolis, miel, Vitamine C

	Antiasthénique		
Orale	Système Immunitaire, Antiasthénique	Arkogélules Propolis (CA)	Propolis
Orale	Adoucie la gorge	Propolia® Propolis gom à mâcher (CA)	Propolis

10. Propriétés Pharmacologiques

La propolis a un large spectre d'activité biologique.

10.1. Propriétés anti-infectieuses

Elle possède des propriétés antibactériennes (antibactériennes, antifongiques, antiparasitaires et antivirales) et éventuellement immunostimulantes : elle active les fibrocytes et inhibe la sécrétion d'histamine mastocytaire (**Gheclira et al., 2009**). Le mécanisme d'action ne peut pas être déterminé avec précision ; il semble être multifactoriel.

10.2. Activité antibactérienne

L'activité bactéricide de la propolis et/ou de ses composants est la plus documentée. Cette activité à large spectre a été démontrée sur des bactéries Gram+ et Gram- (de type anaérobie et aérobie) mais plus efficace sur les souches Gram+. Parmi les bactéries inhibées, on retrouve des *Staphylococcus (aureus et mutans)*, des Bacilles (*cereuset subtilis*), des *Streptococcus (mutansetsanguinis)*, des *Pseudomonas*, des *Listeria*, des *Salmonella*, des *Clostridium*, des *Pyogènes*, *Escherichia coli et faecalis* et *Helicobacterpylori*, de nombreuses souches associées aux troubles des sphères otorhino pharyngées, gastro-intestinale, génitale ou oral, Diverses études mécanistes suggèrent que la propolis et/ou ses composés peuvent inhiber la croissance bactérienne par blocage de la division cellulaire, par désorganisation cytoplasmique, par inhibition de la synthèse protéique ou par inhibition de l'adhésion. (**Cardinault et al., 2012**).

10.3. Activité antifongique

La propolis a une activité antifongique importante, c'est ce qui permet la présence de cadavres dans la ruche dont les abeilles ne peuvent pas se débarrasser sans moisissure (**Eric, 1984**).

Elle a des effets antifongiques, contre les germes appartenant au genre *Candida* et anti-levure.

Il y a cinq composants de la propolis qui ont une activité antifongique significative, il s'agit du Pinobanksol-3-acétate, du Pinocebrine, de l'acide coumarique et de l'acide caféique (Eric, 1984).

10.4. Activité antivirale

Il y a peu d'études qui ont fait sur l'activité antivirale de la propolis (Kumazawa et al., 2004). Mais il a été démontré que la propolis du Brésil active contre le virus de la grippe. L'ester Phényléthylique de l'acide Caféique (CAPE) est l'un des agents anti-VIH les plus puissants. La propolis est aussi anti-herpès (Cardinault et al., 2012).

10.5. Propriétés anti-inflammatoires

La propolis, grâce à ses flavonoïdes, ralentit l'inflammation des dents qu'elle protège en la chapotant et en simulant la réparation de la dentine. Cet effet est utilisé dans les gingivites (Khayyal, 2003).

10.6. Autres propriétés

Diverses autres propriétés biologiques et pharmacologiques de la propolis ont été décrites par de nombreux auteurs, notamment la régénération de l'activité hépato protectrice, la modulation de l'activité immunitaire, etc. (Khayyal, 2003).

11. Effets indésirables-toxiques

La toxicité de la propolis est très faible. Chez le rat, la dose létale DL50 d'extrait de propolis a été évaluée à 15 g/kg.

Une saisine de l'Agence française de sécurité sanitaire, a rapporté que la dose la plus élevée sans effet indésirable était de 1 400 mg/kg chez l'animal et une supplémentation de 1,95 g/jour pendant 30 jours n'a pas eu d'effet indésirable chez l'homme (Jasprica et al., 2007 ; Donadieu, 2008). Cependant, il peut y avoir des cas d'allergie (dermatose, eczéma) due à une exposition à un allergène bien défini : le 3,3-diméthylallyl cafféate (Gardana, 2001).

Partie expérimentale

Matériels et méthode

Ce travail a été réalisé au niveau de laboratoire LPAP (*laboratoire de pharmacognosie et api-phytothérapie*) Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.

Objectif

Le but de cette étude c'est l'évaluation de l'effet antidiabétique de la propolis a travers quelques paramètres biologique à savoir « la glycémie, l'évolution pondérale, la consommation d'eau » et des activités enzymatiques (ALAT/ASAT).

1 La propolis

La propolis utilisée dans ce travail est un extrait provenant de la Turquie "BALPAR-MAK" (substance commerciale), il a été choisi comme traitement antidiabétique dans cette étude (**Figure 14**).

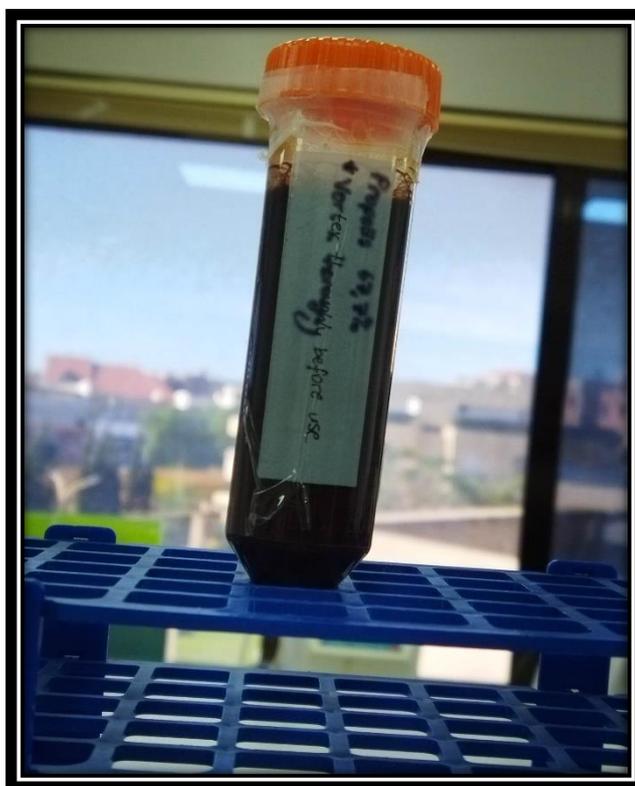


Figure 14: Extrait de propolis

2 Matériel animal

Un effectif de 40 rats femelles de souche wistar et d'un poids corporel 190 ± 10 g provenant de l'institut pasteur d'Alger (IPA) ces animaux ont été élevé au sein de laboratoire LPAP sous des conditions standards à un rythme nyctéméral (cycle de 12h lumière/obscurité) et une température ambiante favorable.

Les rats ont bénéficié d'un régime alimentaire standard et un accès libre à l'eau du robinet. (Figure 15)



Figure 15: Les rats d'expérimentation

2.1.Répartition des lots d'expérimentation

La répartition des rats est effectuée selon de leur poids corporel en cinq (05) lots dont cinq rats chacun comme suivant :

- **Lot témoin (T)** : reçoit de l'eau distillée.
- **Lot Diabétique (D)** : reçoit de l'eau distillée.
- **Lot diabétique traité par la propolis dose 01 (Dtr 1)** : reçoit l'extrait de propolis à 150mg/kg.
- **Lot diabétique traité par la propolis dose 02 ((Dtr 2)** : reçoit l'extrait de propolis à 300mg/kg.
- **Lot standard (D.STD)** : reçoit du Glibenclamide (5mg/kg) comme produit de référence.

Une période de 21 jours est établie afin d'évaluer l'activité antidiabétique de la propolis.

La prise journalière de différentes solutions est établie durant cette période par gavage gastrique. (Figure 16)



Figure 16: Prise journalière de solution de la propolis par gavage gastrique

2.2. Test de toxicité

Dans le but d'éviter toute éventuelle toxicité de la propolis on a réalisé des tests de toxicité préalables. Selon la méthode d'écrite par l'organisation de la coopération économique et développement (OCDE, 2008). Le principe de ce test est d'observer l'apparition des signes ou de changement de comportement (activité de l'animal, dénutrition, convulsion, et mortalité). Ces signes sont observés quotidiennement pendant 14 jours.

Trois doses de la propolis (100mg/kg, 200mg/kg, 500mg/kg) ont été divisées en trois groupes, chaque groupe représentant trois souris comme suivant :

- **Groupe 1** : reçoit une dose de 100mg/kg par gavage gastrique.
- **Groupe 2** : reçoit une dose de 200mg/kg par gavage gastrique.
- **Groupe 3** : reçoit une dose de 500mg/kg par gavage gastrique.

3 Evaluation de l'effet antidiabétique des extraits de propolis

3.1 Induction du diabète

Après seize heures de jeûne, les rats ont reçu l'injection intra péritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) sauf les rats du lot témoin qui reçoivent le tampon citrate de sodium.

À raison de 60mg/kg dissoute dans un tampon citrate de sodium (0.1M, pH= 4,6) à une dose unique. (Figure 17)

Directement après l'injection on les introduit une solution de saccharose à 10% pour une durée de vingt-quatre (24) heures.



Figure 17: Injection intra péritonéale de la streptozotocine

Pour confirmer l'état diabétique des rats on a mesuré le taux de la glycémie après soixante-douze (72) heures après l'injection de la STZ. (Une glycémie est ≥ 250 représente un cas de diabète), et dans le but de stabiliser l'état hyper glycémique avant d'entamer la thérapeutique, les rats sont maintenus dans les mêmes conditions d'élevage.

3.2 Paramètres biologiques étudiés

3.2.1 Evolution pondérale

L'évolution pondérale a été mesurée hebdomadairement pour chaque lot durant cinq semaines d'expérimentation.

3.2.2 Consommation d'eau

Les mesures de la consommation d'eau ont été effectuées quotidiennement pour chaque lot pendant toute la période d'expérimentation.

3.2.3 Mesure du taux de glucose dans le sang périphérique

La glycémie a été mesurée chaque semaine durant tout le long de la période expérimentale, Le sang est prélevé de la veine caudale (périphérique) et le taux de glucose est mesuré avec un glucomètre (Vital Check®). (**Figure 18**)

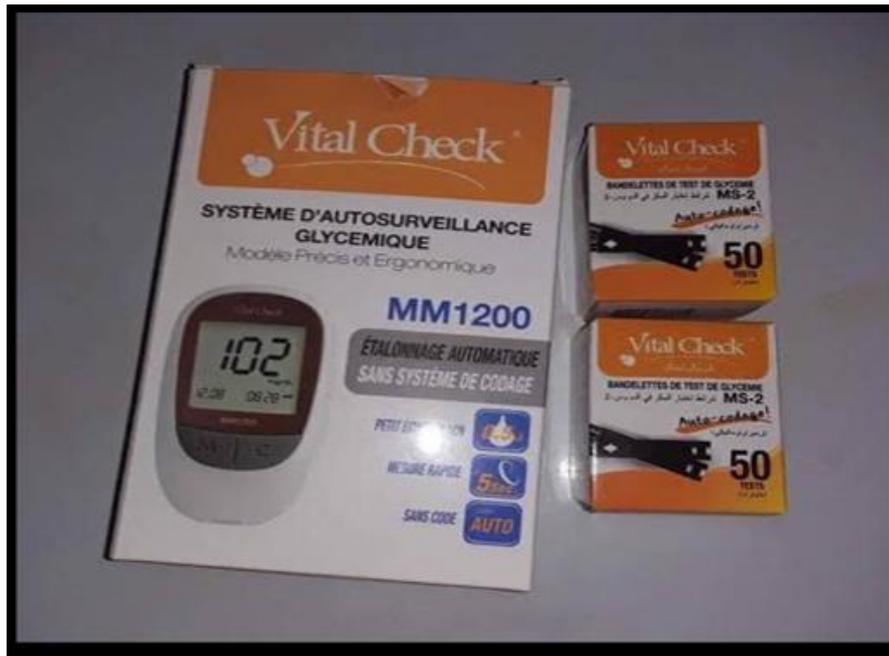


Figure 18: Glucomètre Vital check

3.2.4 Mesures de quelques activités enzymatiques

3.2.4.1 Activité d'aspartate-amino-transférase TGO (ASAT)

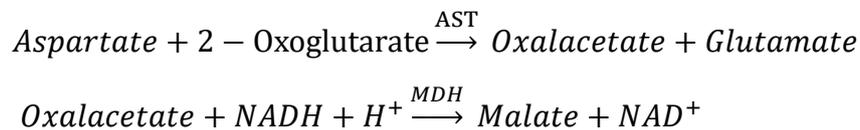
Afin de mesurer l'activité enzymatique (ASAT) on a utilisé le kit BioSystems aspartate aminotransférase (AST/GOT) figure 19



Figure 19: kit d'aspartate aminotransférase (AST)

➤ Principe de la méthode

L'aspartate-aminotransférase (AST) catalyse le transfert du groupement amino de l'aspartate au 2-oxoglutarate, en formant l'oxaloacétate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée, en utilisant la réaction couplée de la malate-déshydrogénase (MDH), à partir de la vitesse de disparition de NADH, mesuré à 340nm.



➤ Procédure

Après recueil du sang hépariné qui est bien centrifugé, mélanger le réactif A avec le réactif B à température ambiante.

Mettre 1,0 ml de réactif de travail avec 50µl de plasma (échantillon) dans une cuvette et agiter, ensuite évaluer l'absorbance Initiale après 1 minute à 340nm. Déterminer l'absorbance à nouveau après 1, 2, puis 3 minutes.

➤ Calcul

A partir des lectures d'absorbance, calculer le $\Delta A / \text{min}$ et multiplier par le facteur correspondant.

$$\Delta \frac{A}{\text{min}} \times \frac{vt \times 10^6}{\epsilon \times l \times vs} = \text{activité d'ASAT (U/L)}$$

3.2.4.2 Activité d'alanine-aminotransférase TGP (ALAT)

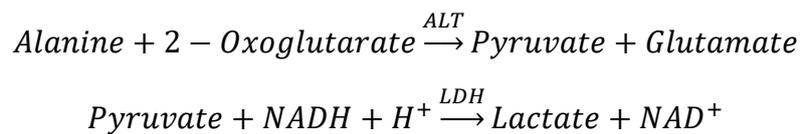
Afin de mesurer l'activité enzymatique (ALAT) on a utilisé le kit BioSystems ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT/GPT) (**figure 20**)



Figure 20: kit d'alanine aminotransférase (ALT)

➤ Principe de la méthode

L'alanine-aminotransférase (ALT) catalyse le transfert du groupement amino de l'alanine au 2-oxoglutarate, en formant pyruvate et le glutamate. La concentration catalytique est déterminée, en utilisant la réaction couplée de la lactate-déshydrogénase (LDH), à partir de la vitesse de disparition de NADH, mesuré à 340nm.



➤ Procédure

Après recueil du sang hépariné qui est bien centrifugé, mélanger le réactif A avec le réactif B à température ambiante.

Mettre 1,0 ml de réactif de travail avec 50µl de plasma (échantillon) dans une cuvette et agiter, ensuite évaluer l'absorbance Initiale après 1 minute à 340nm. Déterminer l'absorbance à nouveau après 1, 2, puis 3 minutes.

➤ Calcul

A partir des lectures d'absorbance, calculer le $\Delta A / \text{min}$ et multiplier par le facteur correspondant.

$$\Delta \frac{A}{\text{min}} \times \frac{vt \times 10^6}{\epsilon \times l \times \nu s} = \text{activité de ALAT (U/L)}$$

3.2.5 Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats de cette étude ont été effectués par logiciel XL STAT.

Résultats et discussion

1. Test de toxicité

Pour but de tester la toxicité de la propolis, L'administration des extraits de propolis est effectuée par gavage gastrique à 100, 200 et 500mg/kg .la propolis n'a induit aucun signe de toxicité au cours des 30 minutes, 24 et 48 heures jusqu'à 14 jours d'observation (**Tableau 3**).

Tableau 3: observation des différentes doses choisies des extraits de propolis "(-) aucun signe"

	Doses	Troubles de comportement	Mortalité
Groupe 01	100 mg/kg	-	-
Groupe 02	200 mg/kg	-	-
Groupe 03	500 mg/kg	-	-

2. Paramètres biologiques étudiés

2.1. Evolution pondérale

Nous constatons tout au long de notre expérimentation d'après les prises de poids corporel ; qu'une croissance pondérale régulière chez les rats témoins (T) dans les quatre semaines d'expérimentation. Contrairement aux rats diabétiques (D) et diabétiques traités avec les extraits de la propolis ainsi que le Glibenclamide qui présentent une perte du poids durant cette période (**Tableau 4**).

Tableau 4: Evolution pondérale des lots expérimentaux durant quatre semaines d'expérimentation.

	Pré traitement	Durant traitement			
	S1	S2	S3	S4	
T	230,8 ± 12,23	249,6 ± 12,03	258,6 ± 16,38	261 ± 18,59	
D	248,2 ± 25,65	243,25 ± 12,58	215 ± 10,89	193 ± 17,13	
Dtr 1	227,5 ± 9,07	241,75 ± 12,46	194,75 ± 15,37	227,25 ± 22,29	
Dtr 2	212,8 ± 24,37	207,5 ± 30,05	205,5 ± 28,92	212,75 ± 30,53	
D-STD	202,8 ± 19,10	204 ± 13,44	211,25 ± 10,78	219,5 ± 11,97	

L'expression des résultats est par $\bar{X} \pm \sigma$ d'une période de quatre semaines (pré / durant traitement).

Après l'induction du diabète, le poids corporel a été faiblement diminué pour tous les lots diabétiques. En revanche, au cours des trois semaines du traitement nous remarquons une augmentation significative comparativement au lots témoin et diabétique pour les lots (**Dtr 1, Dtr 2**) mais en passant au lot (**D-STD**) nous observons dans la première et la deuxième semaine une

augmentation hautement significative comparativement au lot témoin et très significative dans la troisième semaine, Le poids du lot témoin a été en augmentation tout au long de l'expérimentation, par contre une diminution hautement significative du poids du lot diabétique a été remarqué (**Figure 21**).

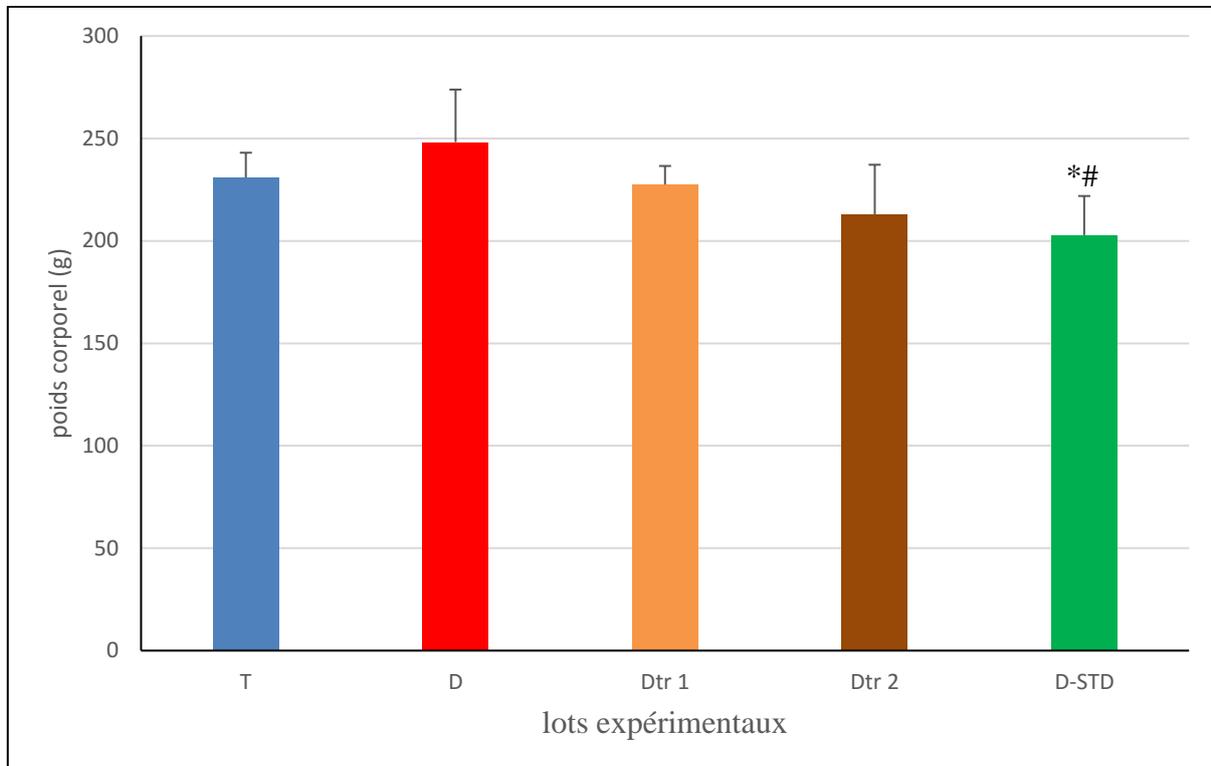


Figure 21: Evolution pondérale chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) durant une semaine avant l'administration du traitement.

(*) Comparativement aux rats témoins (T). P<0,05*significatif, P<0,01**très significatif, P<0,001*** hautement significatif.

(#) comparativement aux rats diabétiques (D). P<0,05(#) significatif, P<0,01(##) très significatif, P<0,001(###) hautement significatif.

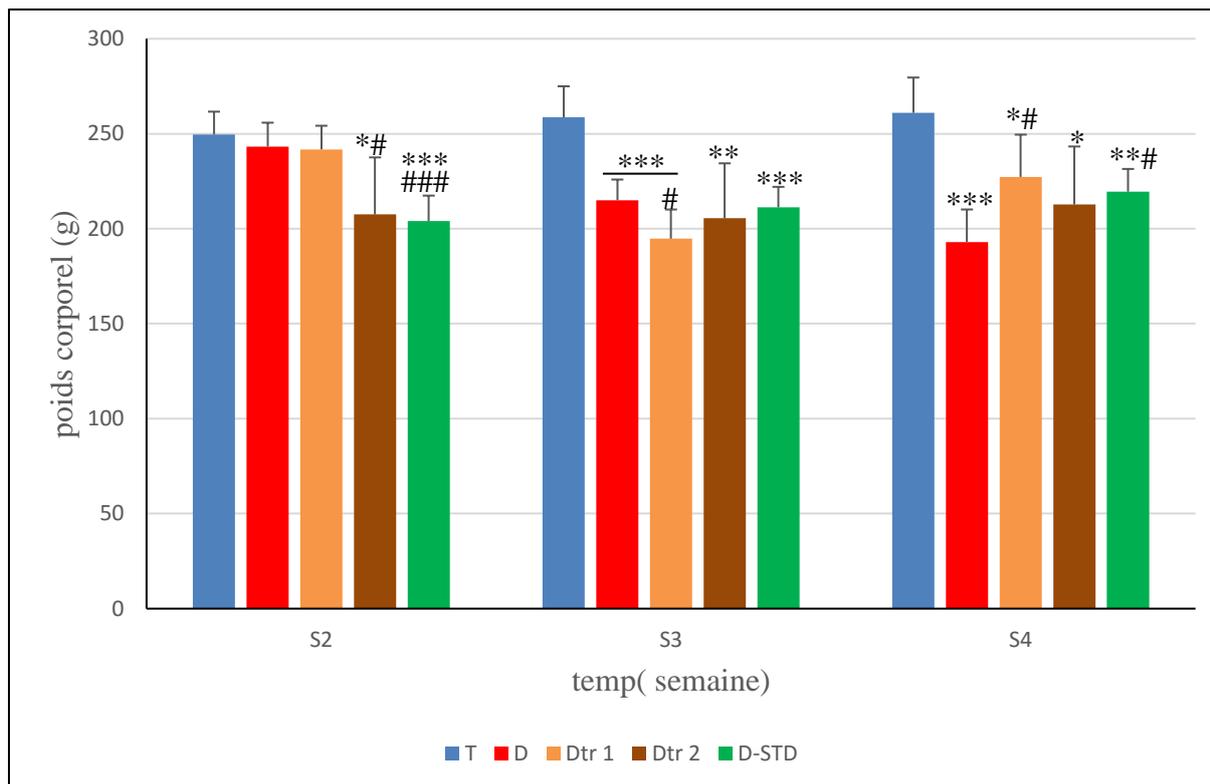


Figure 22: Evolution pondérale chez les Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD). Durant trois (03) semaines du traitement.

(*) Comparativement aux rats témoins (T). $P < 0,05$ *significatif, $P < 0,01$ **très significatif, $P < 0,001$ *** hautement significatif.

(#) comparativement aux rats diabétiques (D). $P < 0,05$ (#) significatif, $P < 0,01$ (##) très significatif, $P < 0,001$ (###) hautement significatif.

2.2. Consommation d'eau

Nous constatons une consommation d'eau régulière avant l'induction du diabète chez tous les lots expérimentaux. (Figure 23)

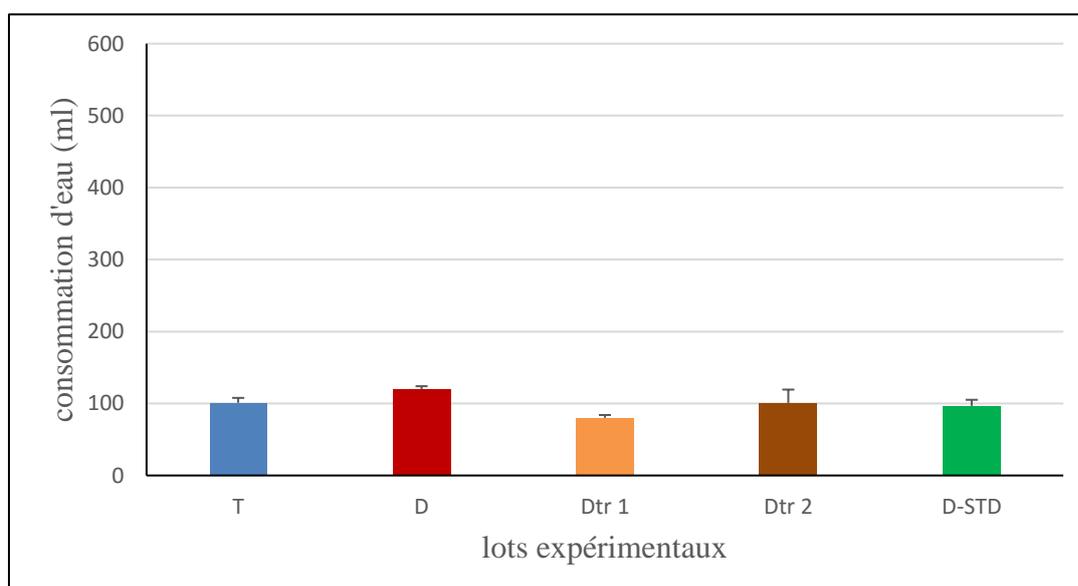


Figure 23: consommation d'eau durant une semaine avant l'induction de diabète. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

L'évaluation de la consommation d'eau depuis l'induction du diabète (S1) jusqu'à la fin de l'expérimentation révèle que la quantité d'eau consommée par les rats diabétiques (D) et les diabétiques traités avec la propolis (Dtr 1, Dtr 2) ainsi que le Glibenclamide (D-STD) est très notable par rapport aux rats témoins. (**Tableau 05**)

Tableau 5: consommation d'eau des lots expérimentaux durant cinq semaines d'expérimentation.

	Pré-traitement	Traitement-S1	Traitement-S2	Traitement-S3	Post-traitement
T	102,14 ± 32,4	149 ± 11,7	159,71 ± 34,7	158,42 ± 43,6	117,25 ± 20,0
D	327,14 ± 112,3	407,85 ± 89,9	500 ± 0,0	476,71 ± 33,9	468,75 ± 25,6
Dtr 1	317,14 ± 120,7	337,42 ± 69,5	372,5 ± 67,8	364,28 ± 54,7	345 ± 22,5
Dtr 2	300 ± 80,5	212,42 ± 73,5	248,57 ± 84,9	160 ± 41,5	131,25 ± 38,6
D-STD	331,42 ± 106,1	159,72 ± 40,4	191,83 ± 66,0	295,83 ± 35,4	241,25 ± 37,7

L'expression des résultats est par $\bar{X} \pm \sigma$ d'une période de cinq semaines (pré / durant et post-traitement).

La consommation d'eau chez les lots diabétiques a observé une augmentation hautement significative, par rapport à la consommation chez les rats témoins qu'elle était normale et presque stable dans la première semaine.

Concernant la période thérapeutique, nous observons une augmentation hautement significative des lots (D, Dtr 1, D-STD), par contre dans le lot (Dtr 2) on a noté une diminution non significative par rapport au lot témoin.

En revanche, nous constatons que les lots (Dtr 1, Dtr 2, D-STD) affichent une importante augmentation de la consommation des solutions comparativement aux lots diabétiques non traités (D). Différence hautement significative ($P < 0.001$). (**Figure 25**)

Quant à la période post-thérapeutique, les résultats montrent une augmentation hautement significative pour les lots (D, Dtr 1, D-STD) ainsi qu'une diminution non significative pour le lot (Dtr 2) comparativement au lot témoin.

Cependant, quand on compare avec le lot diabétique, on trouve une diminution hautement significative pour les lots traités (Dtr 1, Dtr 2, D-STD).

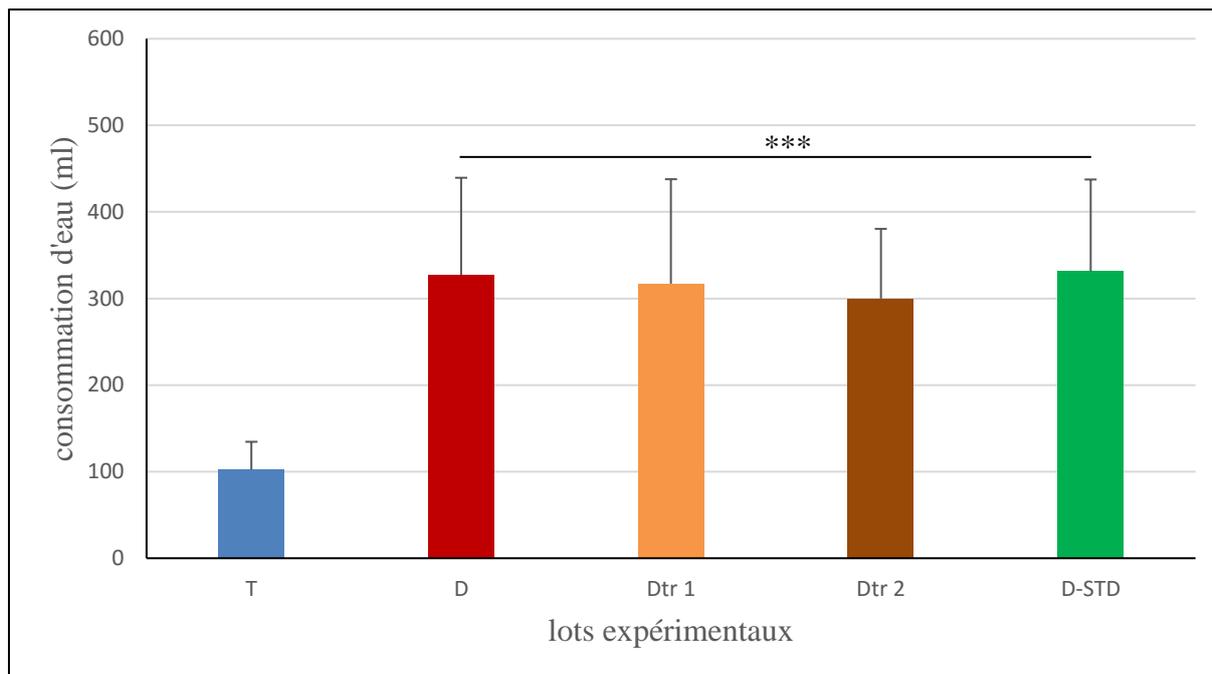


Figure 24: consommation d'eau durant une semaine avant le traitement (prétraitement). Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (T). $P < 0,05$ * significatif, $P < 0,01$ ** très significatif, $P < 0,001$ *** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (D). $P < 0,05$ (#) significatif, $P < 0,01$ (##) très significatif, $P < 0,001$ (###) hautement significatif.

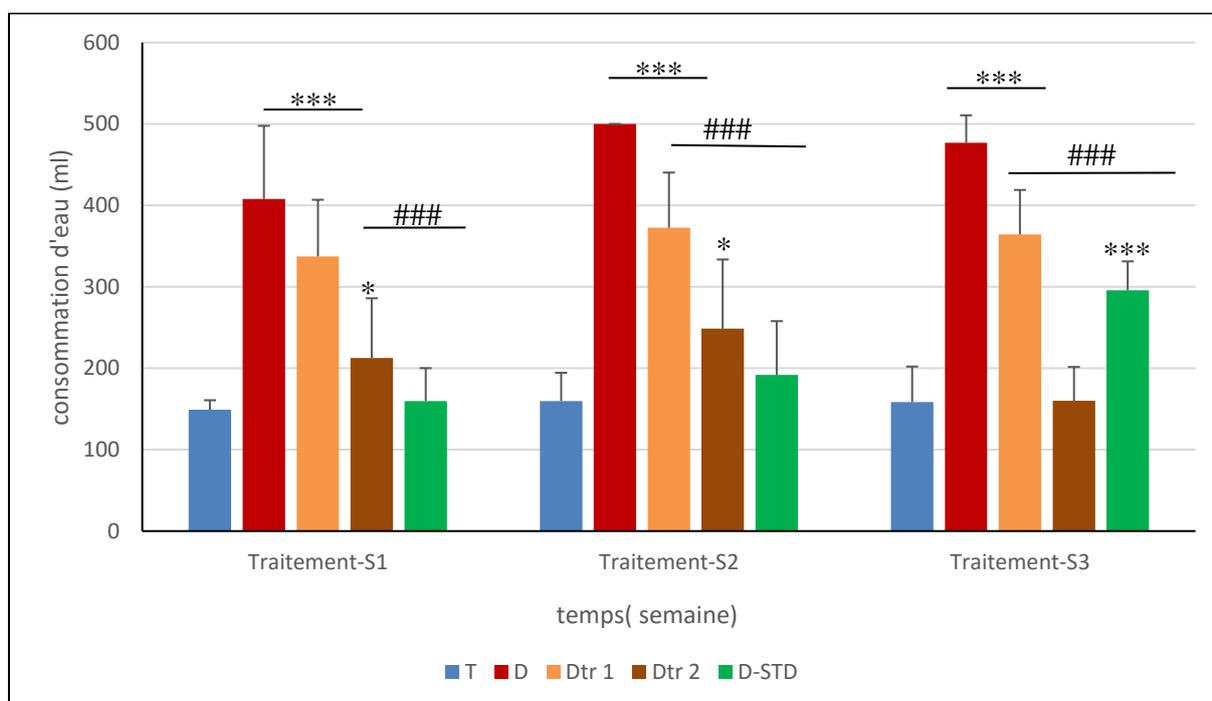


Figure 25: consommation d'eau pendant trois (03) semaines durant le traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (T). P<0,05*significatif, P<0,01**très significatif, P<0,001*** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (D). P<0,05(#) significatif, P<0,01(##) très significatif, P<0,001(###) hautement significatif.

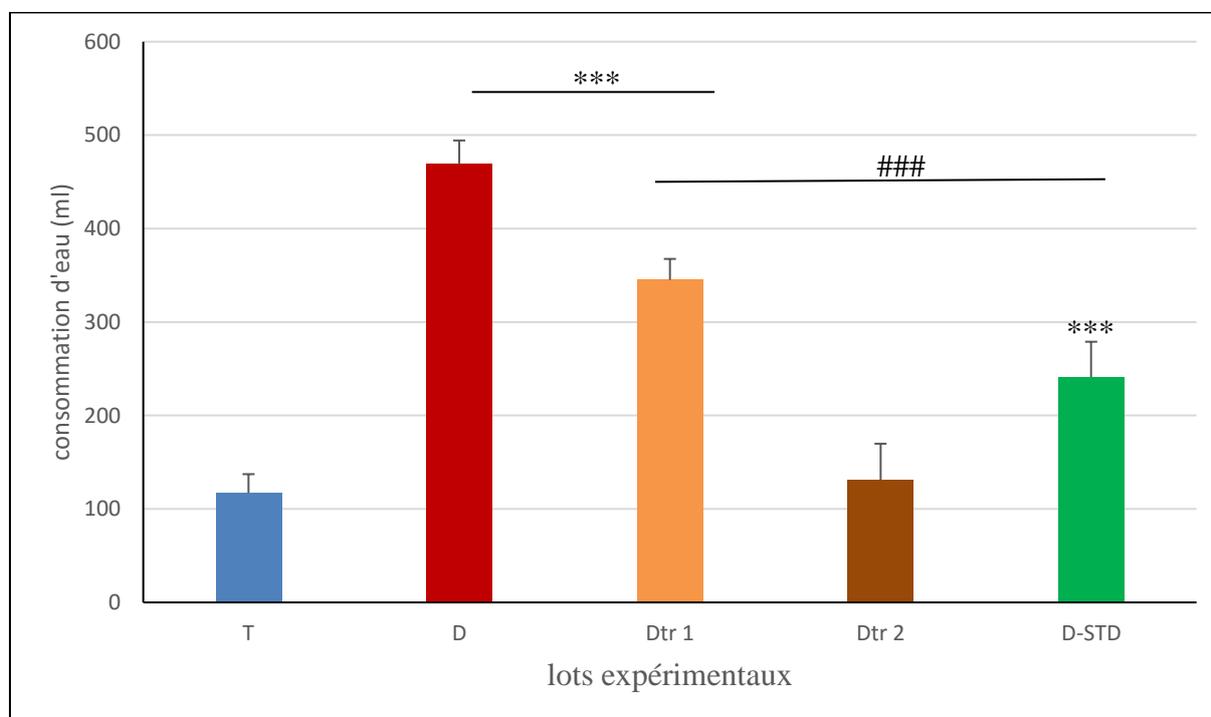


Figure 26: consommation d'eau durant une semaine après le traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (T). P<0,05*significatif, P<0,01**très significatif, P<0,001*** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (D). P<0,05(#) significatif, P<0,01(##) très significatif, P<0,001(###) hautement significatif.

2.3. La glycémie

Après l'induction du diabète nous mesurons le taux d'hémoglucotest (glycémie capillaire) hebdomadairement.

Tableau 6: mesure de glycémie durant la période d'expérimentation

	Pré-traitement	Traitement-S1	Traitement-S2	Traitement-S3	Post-Traitement
T	140,5 ± 14,72	120,8 ± 18,70	107,4 ± 6,77	110,6 ± 14,69	113,8 ± 8,93
D	424,2 ± 35,48	558,16 ± 41,83	464 ± 85,14	490,5 ± 35,56	501,1875 ± 57,89
Dtr 1	395,4 ± 58,23	573 ± 30,81	343,33 ± 29,55	462 ± 55,33	456,5 ± 35,71
Dtr 2	398 ± 34,01	374,5 ± 27,79	446 ± 53,39	411,33 ± 35,51	485,5 ± 4,60
D-STD	438,4 ± 41,02	452,66 ± 33,18	479 ± 62,41	451,75 ± 40,17	544 ± 59,17

Les résultats démontrent une augmentation hautement significative ($p < 0.0001$) chez tous les lots diabétiques (D, Dtr 1, Dtr 2, D-STD) comparativement aux témoins durant la période pré-thérapeutique.

Alors que la période thérapeutique révèle une diminution hautement significative chez les lots diabétiques traités avec l'extrait de la propolis à 150mg/kg, 300mg/kg, et le Glibenclamide 5mg/kg par rapport au lot témoin.

Par contre les résultats révèlent une différence significative pour les lots (Dtr 1, Dtr 2, D-STD) comparativement aux lots diabétiques.

Dans la période post-thérapeutique, une différence hautement significative des lots (D, Dtr 1, Dtr 2, D-STD) comparativement au lot témoin. (**Figure 29**)

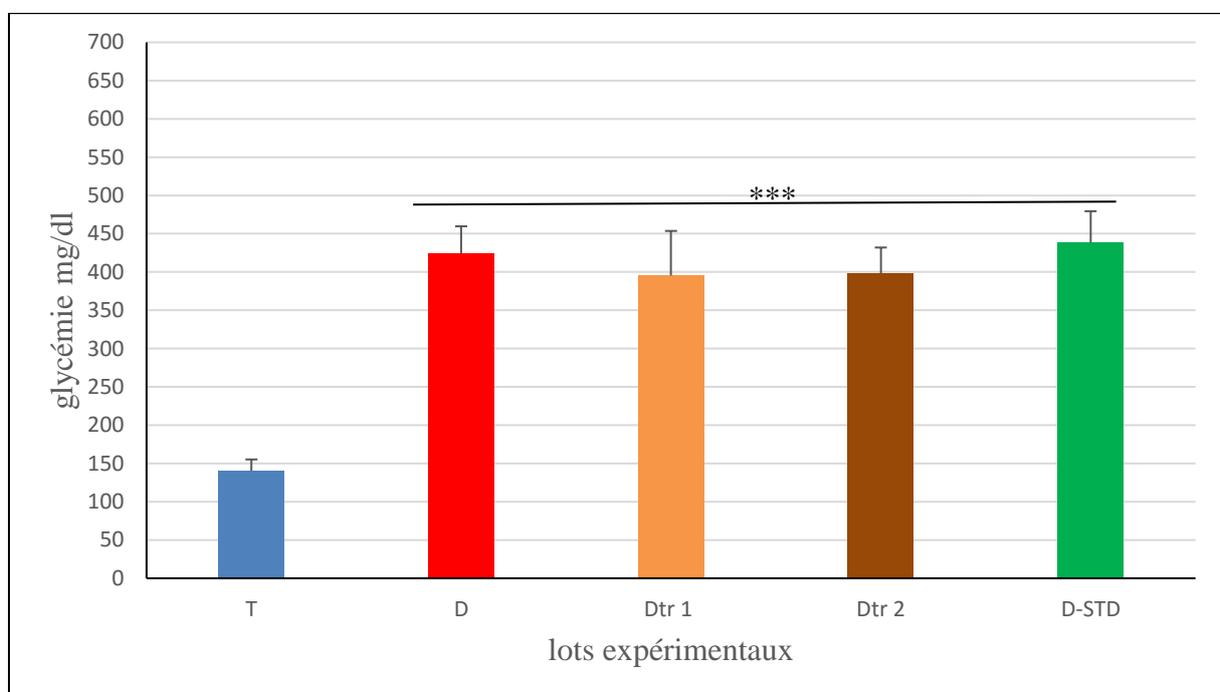


Figure 27: Mesure de glycémie durant une semaine avant le traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (T). $P < 0,05$ *significatif, $P < 0,01$ **très significatif, $P < 0,001$ *** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (D). $P < 0,05$ (#) significatif, $P < 0,01$ (##) très significatif, $P < 0,001$ (###) hautement significatif.

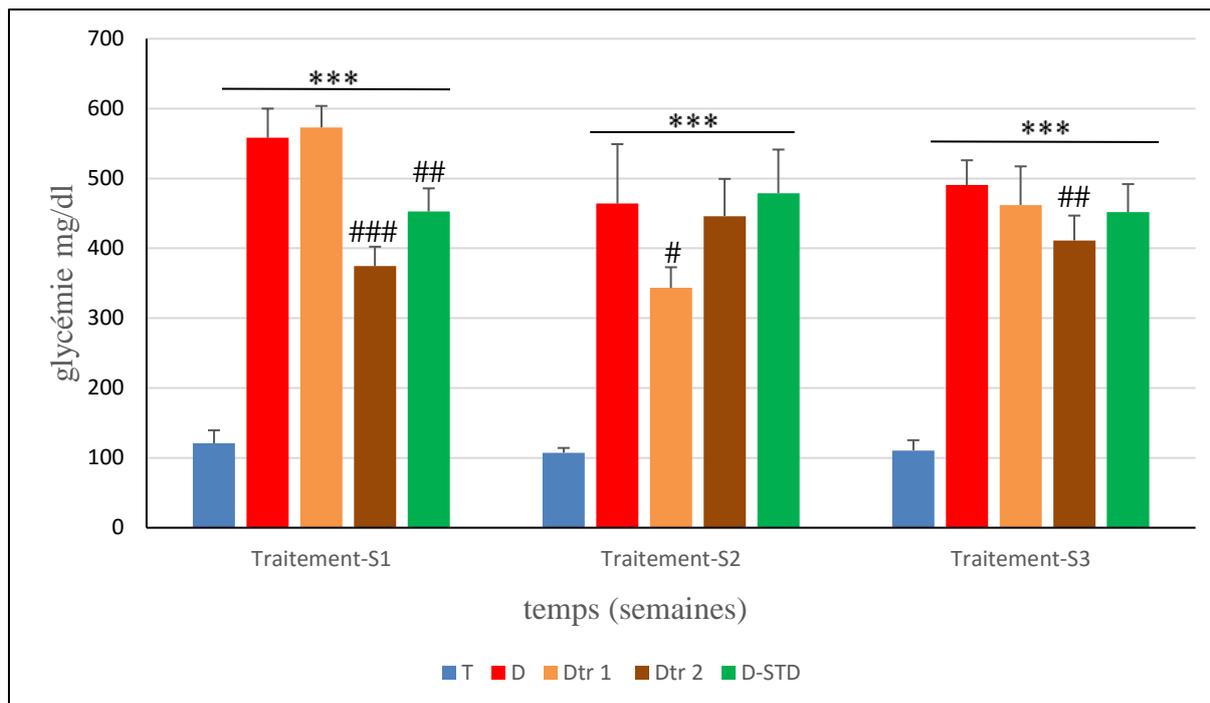


Figure 28: Mesure de glycémie durant trois semaines de traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (T). P<0,05*significatif, P<0,01**très significatif, P<0,001*** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (D). P<0,05(#) significatif, P<0,01(##) très significatif, P<0,001(###) hautement significatif.

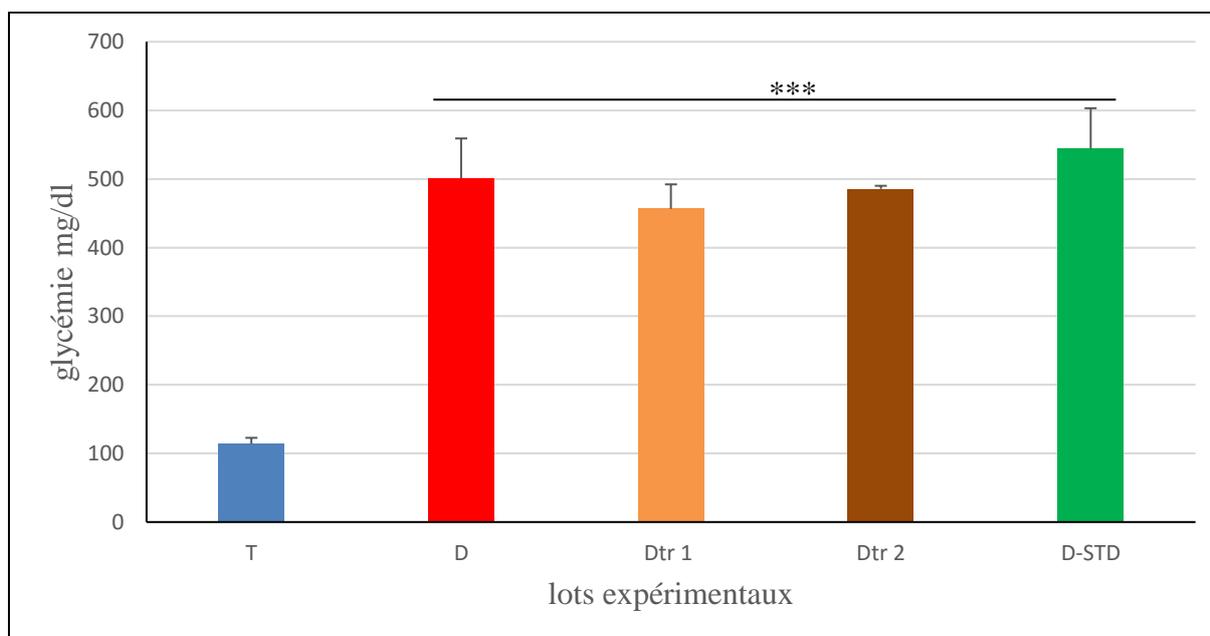


Figure 29 : Mesure de glycémie durant une semaine après le traitement. Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (**T**). P<0,05*significatif, P<0,01**très significatif, P<0,001*** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (**D**). P<0,05(#) significatif, P<0,01(##) très significatif, P<0,001(###) hautement significatif.

3. Activités enzymatiques étudiés

La mesure de l'activité enzymatique des transaminases (TGP et TGO) a montré que le taux de TGO chez les rats du lot diabétique ($411,31 \pm 25,97$ UI/l) a été plus élevée que chez le lot témoin ($116,65 \pm 31,53$ UI/l) même pour les lots diabétiques traités par la propolis. Tandis que le taux du lot traité par le Glibenclamide a été plus élevé que le lot témoin.

Le taux de TGP chez les rats des lots diabétiques a été plus élevé comparativement au lot témoin, alors que le taux des lots traité par la propolis a été proche à celle de lot témoin (**Tableau 7**).

Tableau 7: le taux de TGP et TGO chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par l'extrait de propolis (Dtr 1/Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD) et les rats témoins (T).

	AST	ALT
T	$116,65 \pm 31,53$	$78,654 \pm 16,26$
D	$411,31 \pm 25,97$	$488,83 \pm 81,65$
Dtr 1	$376,34 \pm 81,20$	$249,97 \pm 58,07$
Dtr 2	$359,95 \pm 38,87$	$159,98 \pm 36,74$
D-STD	$438,84 \pm 33,11$	$357,73 \pm 93,22$

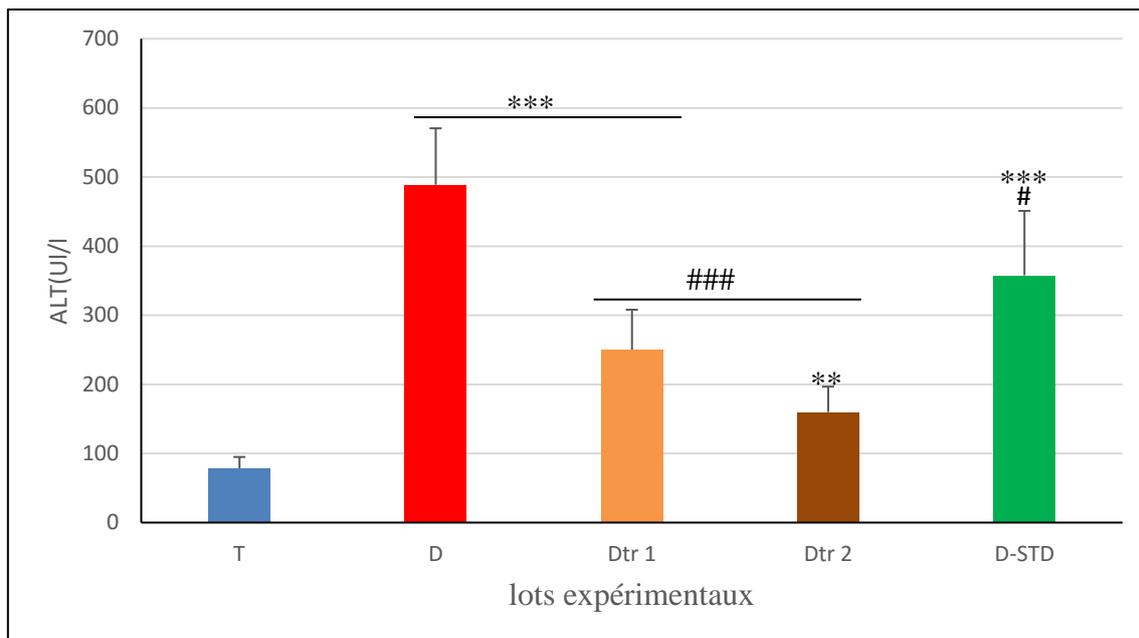


Figure 29: Mesure d'alanine-aminotransférase TGP (ALAT). Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (T). $P < 0,05$ *significatif, $P < 0,01$ **très significatif, $P < 0,001$ *** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (D). $P < 0,05$ (#) significatif, $P < 0,01$ (##) très significatif, $P < 0,001$ (###) hautement significatif.

Les résultats démontrent une différence hautement significative chez les lots diabétiques (D, Dtr 1, D-STD) et très significative chez le lot (Dtr 2) comparativement au lot témoin.

On observe une différence hautement significative chez les lots (STZ-P150, STZ-P300) et significative chez le lot (D-STD) comparativement au lot diabétique (D).

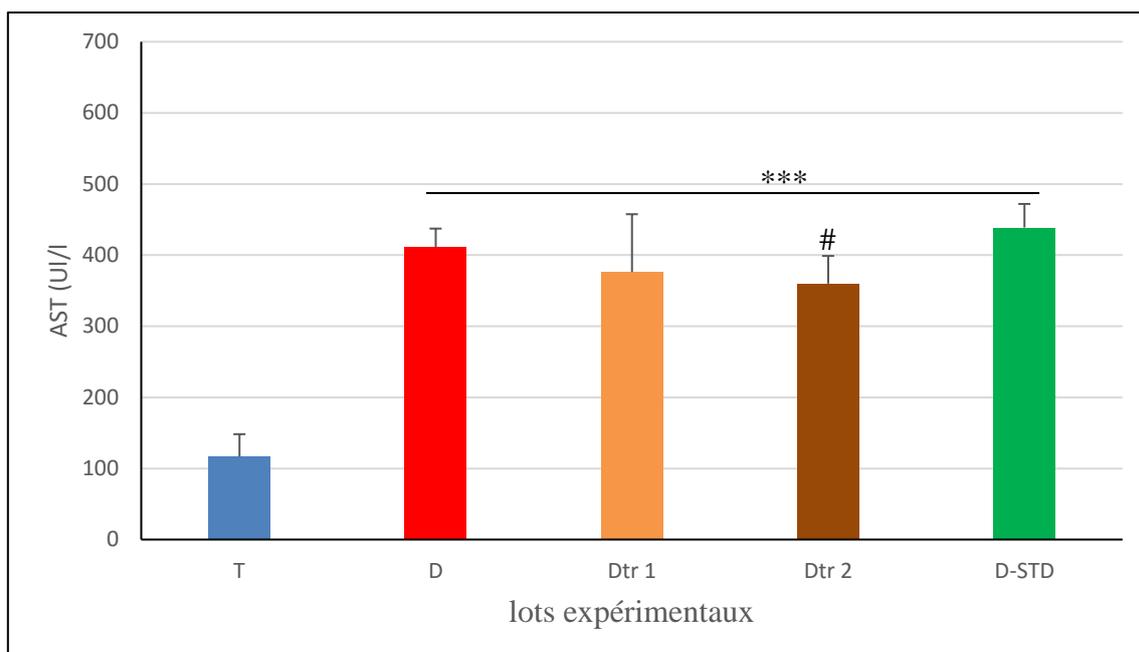


Figure 30: Mesure d'aspartate-amino-transférase TGO (ASAT). Rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traités avec l'extrait de propolis à 150 mg/kg (Dtr 1), à 300mg/kg (Dtr 2), et avec le Glibenclamide à 5mg/kg (D-STD).

(*) Comparativement aux rats témoins (T). $P < 0,05$ *significatif, $P < 0,01$ **très significatif, $P < 0,001$ *** hautement significatif.

(#) Comparativement aux rats diabétiques (D). $P < 0,05$ (#) significatif, $P < 0,01$ (##) très significatif, $P < 0,001$ (###) hautement significatif.

Les résultats révèlent une différence hautement significative chez les lots diabétiques (D, Dtr 1, Dtr 2, D-STD) comparativement au lot témoin.

Alors que On remarque une différence significative chez le lot (Dtr 2) comparativement au lot diabétique non traité.

Le diabète est considéré comme une maladie chronique, entraîne une invalidité coûteuse qui s'accompagne de graves complications, pose de graves risques pour les familles, les pays et le monde dans son ensemble et entrave sérieusement la réalisation des objectifs de développement convenus au niveau international, y compris les objectifs de développement durable

Le diabète est aujourd'hui reconnu comme une pandémie mondiale et un tsunami aux conséquences économiques et humaines dévastatrices (**EASD**).

La gravité de la maladie est due aux nombreuses complications qui surviennent en l'absence de soins adéquats et aux coûts élevés qui en découlent, ainsi qu'à la morbidité et à la mortalité.

En effet, le diabète représente aujourd'hui dans le monde la Première cause de décès par insuffisance rénale et morbidité et de mortalité par maladie cardiovasculaire et cécité. C'est la Principale cause d'amputation des membres inférieurs.

Toutes les sept secondes, quelqu'un meurt du diabète. C'est plus que le SIDA et le paludisme réunis (**EASD**).

L'OMS prédit qu'en 2030, le diabète sera la septième cause de décès la plus fréquente dans le monde, chaque année plus de 36 millions de personnes meurent du diabète, y compris 80% sont originaires dans les pays à faible revenu ou intermédiaire. (**OMS 2016**)

D'autre part, les projections de l'OMS estiment que 50% des diabétiques ignorent leur maladie.

En effet, plusieurs traitements préventifs de l'hyperglycémie à base de produits de la ruche sont à l'étude pour retarder l'apparition des complications et limiter la mortalité liée au diabète.

Après de nombreuses études et recherches menées sur les produits de l'abeille, la propolis est connue pour ses propriétés thérapeutiques, notamment ses propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires, cicatrisantes et antidiabétiques. C'est pourquoi nous nous intéressons à ce remède naturel.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'effet antidiabétique de la propolis par l'observation des changements significatifs de l'attitude thérapeutique dans un cadre d'expérimentation in vivo. Les paramètres que nous avons étudiés sont : les paramètres biologiques, biochimiques.

Avant d'évaluer l'effet anti-diabétique de la propolis, nous avons étudié sa toxicité et aucun effet toxique n'a été observé.

Les résultats des paramètres biologiques nous ont permis ; En premier lieu, d'étudier l'évolution pondérale des rats Wistar pendant la durée d'expérimentation.

Le poids corporel est l'un des paramètres fréquemment mesurés. Il nous renseigne sur l'apparition et l'évolution du diabète ; nous avons donc mesuré cette variante pendant toute la période d'expérimentation, Ce qui a révélé chez les rats diabétiques (D), une diminution importante de poids corporel à partir de l'induction du diabète par l'injection intrapéritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) (60mg/kg) jusqu'au dénouement de l'expérimentation ($248,2 \pm 25,65\text{g}$ à $193 \pm 17,13\text{g}$) comparativement aux rats témoins (T) ($230,8 \pm 12,23\text{g}$ à $261 \pm 18,59$). Cette manifestation est la conséquence de l'état diabétique. Ces résultats sont en concordance avec les travaux établis par **Akbarzadeh et al (2007)**, **Abdelaziz et al. (2015)**

Chez les rats diabétiques traités, l'administration intragastrique des deux extraits aqueux de la propolis à 150 et 300mg/kg, pendant la période thérapeutique, a permis de réduire la perte du poids corporel par rapport au groupe diabétique non traités. Ces résultats ont accord avec ceux apportés par **Abdelaziz et al. (2015)**,

Il apparaît que la capacité de nos extraits à induire une perte de poids importante chez les rats diabétiques est probablement due à un bon contrôle glycémique. Les résultats sont similaires à ceux rapportés par **Marghoub (2016)**.

Deuxièmement, ces paramètres nous permettent également de mesurer la solution consommée d'eau chez les lots d'expérimentation durant 35 jours. Les résultats ont démontré chez les rats diabétiques (D), une augmentation importante de consommation d'eau entre les périodes ; avant et après l'induction du diabète ($120 \pm 20\text{ ml}$ à $327,14 \pm 30\text{ ml}$) par rapport aux rats témoins (T) ($101 \pm 20\text{ ml}$ à $102 \pm 30\text{ ml}$). Cette observation est un état de polydipsie chez le diabétique, ces résultats correspondent à ceux notés par **Akbarzadeh et al (2007)**.

Concernant les rats traités par la propolis, nous relevons une consommation importante de la solution avant le traitement ($317 \pm 120,7\text{ ml}$ à $300 \pm 80,5\text{ ml}$) par rapport au rats témoin (T) ($102,14 \pm 32,4$) Cependant, leur consommation d'eau, après le traitement, s'est avérée diminuée.

Au cours de notre expérimentation, la glycémie est mesurée chaque semaine à partir du sang capillaire prélevé de la veine caudale des animaux 6 heures après leur mise à jeune (libre d'accès à l'eau). Ce paramètre a été analysé par une méthode électrochimique à l'aide d'un glucomètre (Vital Check®).

Les résultats obtenus dans la période prétraitement ont montré que la streptozotocine a provoqué une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) de la glycémie chez tous les lots diabétiques ($400 \pm 38,4\text{ mg}$) par rapport au lot des rats témoins ($140,5 \pm 14,72\text{ mg}$) L'état de

l'hyperglycémie chez les rats diabétiques (D) est resté permanent jusqu'à la fin de l'expérimentation. Ces résultats correspondent à ceux établis par **Wu et Huan (2008)** (hyperglycémie des rats diabétiques entre 3 à 6 g/l après injection intrapéritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ)

Principalement due au glucose constituant cette molécule, il permet sa pénétration dans les cellules β pancréatiques à travers les transporteurs de glucose (GLUT2) (**Szkudelski, 2001**). A l'intérieur de la cellule, la streptozotocine provoque la libération d'oxyde nitrique (NO) et la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) entraînant ainsi l'alkylation de l'ADN (**Alejandro et al., 2002**). La génération de NO au cours de la métabolisation cellulaire de STZ, cause aux îlots du pancréas de rat des dommages cellulaires au niveau de l'ADN (**Alejandro et al., 2002**). Ainsi toutes ces réactions mènent à la mort cellulaire, et à des altérations métaboliques liées en premier lieu à un déficit de l'insuline (destruction sélective des cellules β -pancréatiques sécrétrices). **Daisy et al. (2012)** expliquent ces mécanismes par une toxicité directe sur les cellules β , aboutissant à une nécrose après 48 à 72 heures et provoque une hyperglycémie permanente.

D'après nos résultats, nous avons constaté chez le groupe diabétique (D), que le taux de glucose dans le sang est resté élevé durant toute la période de l'expérience et il est arrivé à 400 ± 38.4 mg/dl après 5 semaines d'induction du diabète. Nous notons également que l'administration par voie intra gastrique de l'extraits de la propolis à 150mg/kg pendant 21 jours de traitement a engendré une diminution statistiquement significative ($p < 0,05$) de la glycémie comparativement aux rats diabétiques. Cependant cet abaissement reste relativement modéré pour l'extrait de la propolis à 150mg/kg 350 ± 150 mg/dl) et 300mg/kg (300 ± 170 mg/dl). Nos résultats sont en accord avec ceux apportés par **Abdelaziz et al (2015)**.

La normalisation à long terme de la glycémie réduira le risque de développer des maladies des petits vaisseaux et de réduire ses complications. Les traitements conventionnels du diabète présentent de nombreuses lacunes, par exemple des effets secondaires comme le stress oxydatif (**Punitha et al., 2005**) et l'intolérance à l'insuline (**Raccah, 2004**).

A la fin de la cinquième semaine d'expérimentation, quelques paramètres biochimiques ont été mesurés après le sacrifice des rats. Il s'agit de mesurer (ALAT, ASAT)., nous constatons chez les rats diabétiques (D) une différence hautement significative comparativement au lot témoin, alors que chez les lots traités par la propolis on observe une différence significative par rapport au lot témoin. ASAT et ALAT sont les Indicateurs les plus largement utilisés dans le diagnostic clinique et la différenciation d'une fonction hépatique anormale. Des études sur les composants actifs de La propolis a montré que des grandes quantités de flavonoïdes et de

phénols dans la propolis peut améliorer les lésions hépatiques en éliminant directement les radicaux libres et améliorant la capacité antioxydante du corps (**Wang et al., 2023**).

Cette étude démontre que les extraits de la propolis sont aussi efficaces que les médicaments et sans les effets secondaires, aucune diminution de l'efficacité au fil du temps et aucune complication du diabète à long terme (**Kim et al., 2006**).

Conclusion
Et
Perspectives

Le diabète est une maladie métabolique chronique affecter le métabolisme des glucides, des protéines et des acides gras. Causée par un dysfonctionnement de la sécrétion ou de l'action de l'insuline. Cette maladie se caractérise par une élévation anormale de la glycémie.

A la lumière de ce travail expérimental, qui permet de démontrer que les remèdes biologiques issus des extraits de propolis ont une place non négligeable et présente un grand intérêt dans une vaste gamme d'applications dans le traitement du diabète. Notre étude contribue à porté sur l'évaluation de l'activité antidiabétique du traitement naturel « la propolis » chez des rats femelles de la souche Wistar d'un poids de 245 ± 10 g.

Les résultats obtenus à partir du test de toxicité aiguë de la propolis n'ont montré aucun effet significatif ou de mortalité pendant 14 jours d'observation, Effectivement, les souris traitées n'ont montré aucun changement ou perturbation du comportement

Afin d'évaluer l'effet anti-diabétique de nos produits naturels, une induction du diabète a été réalisée. Cette opération se fait en injectant par la streptozotocine (STZ) avec une injection intrapéritonéale (IP) d'une seule dose de 60 mg/kg chez tous les lots expérimentaux sauf le lot témoin (T)

Notre protocole expérimental a duré cinq semaines, au cours desquelles divers paramètres biologiques ont été évalués : (l'évolution pondéral, la glycémie, la consommation d'eau) et quelques paramètres biochimiques à savoir le taux de glycémie, ASAT, ALAT. A la fin de l'expérimentation, les rats ont été mises à jeun, puis le sacrifice a été effectué. Le sang prélevé de la veine porte, de chaque rat, était récupéré pour effectuer les analyses biochimiques mesurées.

Après l'induction du diabète, une perte de poids a été observée tout le long de l'expérimentation chez tous les groupes diabétiques comparativement au groupe témoin (T). D'autre part, cette réduction est plus prononcée chez les rats diabétiques (D) que les rats diabétiques traités. Par conséquent, l'utilisation de la propolis comme remède naturel a montré une amélioration du poids corporel pendant le traitement chez les groupes diabétiques traité à dose de 300mg/kg et surtout à dose de 150mg/kg.

En revanche, les résultats pour la consommation d'eau montrent des valeurs inversées par rapport à l'évolution pondérale. Ces mesures semblent être significativement augmentées chez les rats diabétiques (D) et diabétiques traités par rapport aux témoins (T). Cependant, la

consommation d'eau des rats diabétiques traités (Dtr 1/Dtr 2) par la propolis est significativement réduite comparativement aux rats diabétique (D).

Ces deux paramètres biologiques étudiés confirment spécifiquement la manifestation diabétique des rats injectés par de la streptozotocine (STZ) notamment ; la perte de poids et la Polydipsie.

Les résultats après l'induction du diabète montrent une augmentation de taux du glycémie hautement significative (supérieur à 400mg/dl) chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Par ailleurs, durant les cinq semaines d'expérimentations les rats diabétiques traités à la propolis ont constaté une diminution significative de la glycémie par rapport aux rats diabétiques (D). En effet, cette observation est plus accentuée chez les rats diabétiques traités par la propolis à dose de 150mg/kg (Dtr 1).

L'administration de la propolis permet de diminuer le taux d'ASAT et ALAT pour les rats diabétiques traités par rapport aux non traités. Où les rats diabétiques traités par la propolis et les rats témoins (T) affiche des valeurs pratiquement semblables (une diminution hautement significative comparativement aux rats diabétiques) surtout dans les résultats du taux d'ALAT.

La contribution de notre présente étude *in vivo* ont suggéré un possible effet antidiabétique de l'extrait de propolis, qui peut être considéré comme une modalité thérapeutique possible dans le traitement du diabète.

Nous considérons ce travail comme une enquête préliminaire qui pourrait être approfondie et développée à l'avenir grâce à quelques mesures et suggestions intéressantes. Incluant par exemples :

- Études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'extrait de propolis
- Réalisation d'études phytochimiques quantitatives et qualitatives consistant à déterminer et caractériser la teneur en composés bioactifs de la propolis.
- Prolonger la durée du traitement et développer des voies d'administration alternatives.

Références Bibliographiques

(A)

- Abdelaziz D, Sahar A. et Mahmoud M. A. (2015). Phoenix dactylifera seeds ameliorate early diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats, *Pharmaceutical Biology*, 53 :6, 792-799, DOI : 10.3109/13880209.2014.942790.
- ABDERRAHIM C., (1985). L'Apiculture en Algérie autrefois et aujourd'hui. In l'Apiculture à travers les âges, Edit. Gerbert. pp 150-151.
- Abdulfatai B.O, Olusegun A.O, Lateefat B.O (2012). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. *OMJ*, 27(4), 269–273. doi: 10.5001/omj.2012.68
- AILHAUD G. (2002), Autocrines/paracrine effectors of adipogenesis. *Ann Endocrinol*; 63: 83-85.
- Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi M.R, Jamshidi S.H, Farhangi A, Allan Verdi A, Al Naggar, Y., Giesy, J.P., Abdel-Daim, M.M., Ansari, M.J., Al-Kahtani, S.N., Yahya, G.,(2021). Fighting against the second wave of COVID-19: can honeybee products help protect against the pandemic? *Saudi J. Biol. Sci.* 28, 1519–1527.
- Alejandro D. Bolzán., Martha S et Bianchi. (2002). Genotoxicity of Streptozotocin. *Mutation Research*. Vol : 121–134.
- Alugoju, P., Chaitanya, N. S., Swamy, V. K., & Kancharla, P. K. (2021). Phytotherapy for breast cancer. In *A Theranostic and Precision Medicine Approach for Female-Specific Cancers* (pp. 129-163).
- 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.
- ANAES, (2003) Principe du dépistage du diabète de type 2.
- Anjali D Deshpande., Marcie Harris-Hayes, Mario Schootman. (2008). Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *PTJ*, 88,1254–1264. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080020>
- Anjum, S.I., Ullah, A., Khan, K.A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M.A., Tahir, M., Ansari, M.J., Ghramh, H.A., Adgaba, N., Dash, C.K., (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue) : à review. *Saudi J. Biol. Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>.
- Avisse I. Grands traités des miels. Editons Le Sureau. (2014) (343p.).

(B)

- Bankova, V. (2005). Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol* 100 : 114–7
- Bankova, V.S.C.S., Marcucci, M.C. (2000). Propolis : recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 31 : 3–15.
- Batina.A, (2010). Diabétologie maladie métabolique et de nutrition. Cours inédit, UNIKS.
- BECHET G., (2002). Les trésors de la ruche. Chapitre 2 : Articles journal le soir, p21-22. France.
- BIRI M., (2003). Le grand livre des abeilles : cours d'apiculture moderne. Edition VECCHI.256p.
- Bogdanov, S. (2010). Propolis : biological properties and medical applications. The propolis book chap two.
- Bogdanov, S., (2020). Antiviral properties of the bee products: a review. *Bee Product Sci*.www.bee-hexagon.net.
- Boussaid I., Boulaiche S., Bouzenir D. (2014). Diabète de type 2 et phytothérapie : plantes hypoglycémiantes utilisées par des sujets diabétiques. Mémoire de Diplôme de Master, Université Constantine1, 101p.
- Bouxid H. (2012). Les plantes médicinales et diabète de type 2 (A propos de 199 cas). Thèse de doctorat, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Maroc, 107p.
- BRADBEAR N., (2005). Apiculture et moyens d'existence durables. Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), 25p.
- Brue T, (2005). Diabètes, Edition Larousse. Paris : pp160.
- Burdock, G.A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol* 36 : 347–63.
- Buyschaert M. (2006). Diabétologie clinique. De Boeck Supérieur.180 p.

(C)

- Cardinault, N., Cayeux, M. O., & du Sert, P. P. (2012). La propolis: origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, 10(5), 298-304.
- CEA (commission économique pour l'Afrique), (2020) Journée mondiale du diabète.
- Chabrier J.Y.(2010). Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de doctorat d'état, université Henri Poincare -Nancy 1,183p.

- Charbonnel B E, Cariou B. (1997). Diabète non insulinodépendant : indications thérapeutiques. *MT. Médecine thérapeutique*, (3) : 103-111.
- Charbonnel B, Blanchard P. (1995) Les analogues de l'insuline à action rapide. *Sang Thrombose Vaisseaux*, ; 7(4) :257-264.
- Choi YM, Noh DO, Cho SY, et al. (2006) Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT*. 2006 Sep ;39(7) :756-761.
- Chunmei Wanga, Huiting Zhaob, Kai Xuc, Yali Dud, Jinjia Liua, Jinfei Wanga, Yusuo Jianga, (2023). Fecal metabolomics reveals the positive effect of ethanol extract of propolis on T2DM mice. *Food Science and Human Wellness* . 12, 161-172
- Cran, (1990). *Bees and keeping, science practice and world ressources*, heineman, London. P : 614. ISBN 0-8014-2429-1.

(D)

- Daisy, P. et Jeeva Kani, F.G. (2012). Evaluation of antidiabetic activity of various extracts of *Cassia auriculata* Linn. Bark on streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 4, 312–318
- Daneman D, (2006). Type 1 diabetes *lancet*.367(9513) :847-58.
- Debuyser E. (1984). *La propolis*. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Nante, faculté de pharmacie.
- Delpech R. État des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) et perspectives d'évolution, (2015). Thèse de doctorat : Pharmacie. Toulouse : Université toulouse 3 paul Sabatier, :87p.
- Dezmirean, D. S., Paçca, C., Moise, A. R., & Bobiç, O. (2020). Plant Sources Responsible for the Chemical Composition and Main Bioactive Properties of Poplar-Type Propolis. *Plants*, 10(1), 22.
- Doko, T., Salaric, I., Bazdarik, K., (2020). Complementary and alternative medicine use among Croatian health studies students - a single center cross-sectional study. *Acta Med. Acad.* 49, 240–248.
- Donadieu Y. (1981). *Les produits de la ruche*. Edition Saint-Paul-de-Vence : Source de vie ? France.
- Donadieu Y. (2008) : *la propolis* .Paris. Dangles (ed) ; 96p.
- Donadieu, Y. (2008). *La propolis*. Paris : Dangles.

(E)

- EASD 47e congrès de l'European Association for the Study of Diabetes à Lisbonne (Portugal).
- Encyclopédie universelle. Les abeilles et les hommes [En ligne] (2015). <http://www.encyclopedie-universelle.net/abeille1/abeille-histoire-hommescivilisations.html>
- Eric D. (1984). La propolis. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université De Nante, Faculté de pharmacie.

(F)

- FID (Fédération International du Diabète). Atlas du Diabète 6ème Edition. (2019) https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
- Fratellone, P.M., (2015). Apitherapy products for medicinal use. *J. Nutr. Food Sci.* 5, 6.
- Fratellone, P.M., Tsimis, F., Fratellone, G., (2016). Apitherapy products for medicinal use. *J. Alternative Compl. Med.* 22, 1020–1022. <https://doi.org/10.1089/acm.2015.0346>.

(G)

- Gardana, C., Simonetti, P. (2011). Evaluation of allergens in propolis by ultra-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 25 : 1675–82
- Ghourri Mohamed, Lahcen Zidane, Allal Douira. (2013). Usage des plantes médicinales dans le traitement du Diabète Au Sahara marocain (Tan-Tan). *Journal of Animal & Plant Sciences.* 17 : 2388 -2411
- Gregoris, E., Stevanato, R. (2010). Correlations between polyphenolic composition and antioxidant activity of Venetian propolis. *Food Chem Toxicol* 48: 76–82.
- Grimaldi A. (2004) Livre « Diabète de type 2 » EMC Référence.

(H)

- Halimi S., Grimaldi A., (2006). Traitement médicamenteux du diabète de type 2. s.l. HAS et Afssaps, p. 45, Recommandations de bonnes pratiques.
- Hanaire H, (2005). 129-III. Diabète : Facteur de risque cardiovasculaire [http : //www.medecine.ups-tlse.fr/dcem2/module/209/item-129/polycop/129-3-DiabeteFDR.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem2/module/209/item-129/polycop/129-3-DiabeteFDR.pdf). Décembre.

- Hanaire H, (2005). 129-III. Diabète : Facteur de risque cardiovasculaire [http : //www.medecine.ups-tlse.fr/dcem2/module/209/item-129/polycop/129-3-DiabèteFDR.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem2/module/209/item-129/polycop/129-3-DiabèteFDR.pdf). Décembre.
- Hasslett C, Edwin R, Boon N, Colledj NR, Hunter JAA. Davidson, (2005) Médecine interne, principe et pratique, traduit de la 19e édition anglaise. Edition Maloine, : 578-682.

(J)

- Jackson T. K, Salhanick A. I, Elovson J, Deichman M. L, Amatruda J.M. (1990). Insulin regulates apolipoprotein B turnover and phosphorylation in rat hepatocytes *J. Clin. Invest.*,86(5) :1746-51.
- Jakuš, V., Rietbrock, N. (2004). Advanced Glycation End-Products and the Progress of Diabetic Vascular Complications. *Physiological Research*, 53:131-142.
- Jasprica, I., Mornar, A., Debeljak, Z., et al. (2007). In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *J Ethnopharmacol* 110 : 548–54.

(K)

- Khalil, M.L. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 7 : 22– 31.
- Khayyal, M.T., EL-Ghazaly, M.A., EL-Khatib, A.S.A. (2003). clinical pharmacological study of potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundam Clin Pharmacol*;17(1):93-102.
- 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
- King, GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. (2008). *Journal Periodontol*, 79: 1527-34.
- 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.
- Krell, R. (1996). Value-added products from beekeeping (No. 124). Food & Agriculture Org. <http://www.fao.org/docrep/w0076e/w0076e14.htm>
- Kujungiev, A., Tsvetkova, I., Serkedjieva, Y., Bankova, V., Christov, R., Popov, S., (1999). Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic

origin. *J. Ethnopharmacol.* 64, 235–240. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00131-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00131-7).

- Kumazawa, S., Hamasaka, T., Nakayama, T. (2004). Antioxydant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry* 84: 329-339
- Kusminski C.M, Shetty S, Orci H, Scherer P.E. (2009). Diabetes and apoptosis: lipotoxicity apoptosis 14(12)45
- Kwakman, P.H.S., Zaat, S.A.J., (2012). Antibacterial components of honey. In: *IUBMB Life*. <https://doi.org/10.1002/iub.578>.

(L)

- Lecaque, J. (2011). Place du pharmacien d'officine dans les campagnes de dépistage du diabète de type 2 et dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques Université Henri Poincaré, Nancy I.
- Lee, J.D., Park, H.J., Chae, Y., Lim, S., (2005)a. An overview of bee venom acupuncture in the treatment of arthritis. *evid.-based complement. Alternat. Med.* 2, 79–84.
- Liebman M, Pelican S, Moore SA, Holmes B, Wardlaw MK, Melcher LM, LiddilAC, Paul LC, Dunnagan T, Haynes G.W. (2003). Dietary intake, eating behavior, and physical activity-related determinants of high body mass index in rural communities in Wyoming, Montana, and Idaho. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 27(6):684-92
- Lima, W.G., Brito, J.C.M., da Cruz Nizer, W.S., (2020). Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). *Phyther. Res.* <https://doi.org/10.1002/ptr.6872>.
- Lotfy, M. (2006). Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev* 7: 22–31. 97

(M)

- Marcucci, M.C. (1995). Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 26: 83–99.
- Marghoob H et Abdelmarouf M. (2016). In Vivo Evaluation of Anti Diabetic, Hypolipidemic, Antioxidative Activities of Saudi Date Seed Extract on Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Vol-10(3) : FF06- FF12. DOI : [10.7860/JCDR/2016/16879.7419](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16879.7419)

- Marina Pereira Rocha a, Juliana Mendes Amorim a, William Gustavo Lima a, Júlio César Moreira Brito b, Waleska Stephanie da Cruz Nizer c. (2022). Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpès Simplex Virus (HSV)-induced lesions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology* , 287, 114939. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114939>
- Maroua L, Roufeida Z, Khouloud H, (2017). L'impact d'un traitement par un extrait aqueux d'une plante médicinale sur la glycémie et le profil lipidique chez des rats sains et des rats rendus diabétiques par la streptozotocine. Université des Frères Mentouri Constantine. Masson de Cie, Paris. Pp 324-361.
- Moussard, C. (2005). *Biologie moléculaire*. De Boeck Supérieur. 328p

(N)

- Nassar, H., Kantarci, A., Van Dyke, T.E. (2007). Diabetic periodontitis : a model for activated innate immunity and impaired resolution of inflammation. *Periodontol*, 43 :233-4
- Nicklas TA, Yang SJ, Baranowski T, Zakeri I, Berenson G. (2003). Eating patterns and obesity in children. The Bogalusa HeartStudy. *Am. J. Prev. Med.*, 25(1):9-16.
- Nicolaÿ J. (2014). Perspectives d'avenir en Apithérapie à l'officine. [Thèse de doctorat en pharmacie, université d'Angers, France]. <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20072055/2014PPHA3325/fichier/3325F.pdf>

(O)

- O.M. S (Organisation Mondiale de la Santé)., (2000) – Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation de la médecine traditionnelle.
- Organisation mondiale de la santé (OMS). (2003) Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Genève, : 284p. Document consulté sur le site <http://www.who.int/> le 22 Décembre 2015.
- Ożarowski, M., Karpiński, T. M., Alam, R., & Łochyńska, M. (2022). Antifungal Properties of Chemically Defined Propolis from Various Geographical Regions. *Microorganisms*, 10(2),364

(P)

- Pasupuleti, V.R., Sammugam, L., Ramesh, N., Gan, S.H., (2017). Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxida. Med. Cell. Longev.* 2017, 1–21.
- Peschke, K., Jakubowsky, H., Schäfer, A., Maurer, C., Lange, S., Orben, F., ... & Reichert, M. (2022). Identification of treatment-induced vulnerabilities in pancreatic cancer patients using functional model systems. *EMBO molecular medicine*, 14(4), e14876.
- Peumery, J.J. (1987). *Histoire illustrée du diabète*. Michigan : Dacosta.124p
- PHILIPPE J.M. (2007). *Le guide de l'apiculture*. Edition EDISUD. 319p.
- Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. (2008). Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 52(2):156-65.
- PRESCRIRE., (2007) _ Bien utiliser les plantes en situations de soins, numéro spécial été, T. 27, n° 286.
- PROST J.P. (2005). *Apiculture, connaître l'abeille, conduit du rucher*. 7ème Edition. Paris, 689p. protocols in pharmacology; 40: 5.47.1-5.47.14.
- 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)

- Raccah, D. (2004). *Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré*. EMC-Endocrinologie 1(1) : 29-42.
- Ramos, A.F.N., De Miranda, J.L., (2007). Propolis : a review of its anti-inflammatory and healing actions. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* <https://doi.org/10.1590/s1678-91992007000400002>.
- RAVAZZI G. (2003). *Abeille et apiculture*. Edition de VECCHI. 159p.
- RAVAZZI. G. (2003). *Abeilles et apiculture*, Editions de VECCHI S.A. 52, rue Montmartre 75002 Paris. 111p.

(S)

- Sawaya, A.C., Abdelnur, P.V., Eberlin, M.N., et al. (2010). Fingerprinting of propolis by easy ambient sonicspray ionization mass spectrometry. *Talanta* 81 : 100–8.

- Seignalet J, (2004). L'alimentation ou la troisième médecine. Collection Ecologie Humaine F, Paris : pp776
- Sforcin, J. M. (2016). Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytotherapy research*, 30(6), 894-905.
- Solomons N.W, Gross R. (1995). Urban nutrition in developing countries. *Nutr. Rev.*, 53(4 Pt 1) :90-5.
- STRANG C., (2006) - Larousse médical. Ed. Larousse, Paris, 1219 p.
- Stuart J. B., Wei Rhen W L., Kubendran P. et Line K. (2011). Diabète de l'enfant et de l'adolescent. Manuel de formation de base à l'usage des professionnels de santé des pays en développement. 20p
- Szkudelski T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol. Res.* 50 : 536-546.

(T)

- 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 : 110120.

(W)

- Waring C. Waring A. (2012). Abeilles tout savoir sur l'apiculture. Artemis éditions. (179p)
- WARRE A., (2005). Apiculture pour tous, 12ème édition. De l'abeille, Tome 3. Édition
- Wu K.K, Huan Y, (2008). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current* (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian journal of*
- Zuhlendri, F., Felitti, R., Fearnley, J., & Ravalia, M. (2021). The use of propolis in dentistry, oral health, and medicine : A review. *Journal of oral biosciences*, 63(1), 23-34

Site web :

- (1) : <https://www.tigoo-miel.com/la-propolis-dans-la-ruche>
- (2) : <https://www.medposhtoyu.com.ua/ru/shop/propolis-ru/propolys-pchelynyj-10-hramm-pchelynyj-klej-propolis/>
- (3) : <https://www.tigrou-sait-tout.fr/vertus-miraculeuses-poudre-propolis/>
- (4) : <https://www.bien-etre-au-naturel.fr/propolis-resine-bonne-sante/>
- (5) : <https://apiculture69.fr/la-propolis-de-la-recolte-a-lutilisation/>
- (6) : <https://www.nature-et-abeilles.fr/vie-de-la-ruche/produits-de-la-ruche/le-propolis/>

Annexes

Evolution pondérale

Tableau 01 : l'évolution pondérale chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) avant l'induction du diabète

S0 (29/11/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	233	259	255	269	246
R2	232	273	266	246	240
R3	230	269	253	251	247
R4	246	266	240	259	247
R5	242	256	247	267	235
\bar{X}	236,60	264,60	252,20	258,40	243,00
σ	6,99	7,02	9,68	9,94	5,34

Tableau 02 : l'évolution pondérale chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) avant le traitement

S1 (13/12/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	227	239	233	244	212
R2	232	252	238	207	202
R3	212	291	225	189	215
R4	241	229	227,5	192	215
R5	242	230	214	232	170
\bar{X}	230,80	248,20	227,50	212,80	202,80
σ	12,24	25,65	9,07	24,37	19,10

Tableau 03 : l'évolution pondérale chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement (S1)

S2 (20/12/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	243	247	258	252	204
R2	243	260	247	178	198
R3	237	243,25	238	207,5	219
R4	263	241	241,75	182	214
R5	262	225	224	218	185
\bar{X}	249,60	243,25	241,75	207,50	204,00
σ	12,03	12,58	12,46	30,05	13,44

Tableau 04 : l'évolution pondérale chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement (S2)

S3 (27/12/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	256	211	201	247	211,25
R2	248	232	215	199	199
R3	239	215	190	205,5	227
R4	279	215	194,75	166	215
R5	271	202	173	210	204
\bar{X}	258,60	215,00	194,75	205,50	211,25
σ	16,38	10,89	15,37	28,92	10,78

Tableau 05 : l'évolution pondérale chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement (S3)

S4 (03/01/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	254	189	238	263	219,5
R2	258	222	256	200	207
R3	235	193	219	212,75	224
R4	279	179	227,25	181	237
R5	279	182	196	207	210
\bar{X}	261,00	193,00	227,25	212,75	219,50
σ	18,59	17,13	22,29	30,53	11,97

Consommation d'eau

Tableau 06 : consommation d'eau chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) avant l'induction du diabète

S0 (29-06/12)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
29-nov	97,50	115,00	85,00	125,00	105,00
01-déc	97,50	115,00	85,00	125,00	105,00
02-déc	110,50	125,00	75,50	80,00	100,00
03-déc	110,50	125,00	75,50	80,00	100,00
04-déc	95,00	120,00	80,00	97,50	85,00
05-déc	95,00	120,00	80,00	97,50	85,00
	101,00	120,00	80,17	100,83	96,67
somme	707	840	561,166667	705,833333	676,666667
\bar{X}	101,00	120,00	80,17	100,83	96,67
σ	6,79	4,08	3,88	18,52	8,50

Tableau 07 : consommation d'eau chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) avant le traitement

S1 (06-13/12)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
j1	95	235	222,5	237,5	250
j2 (08-12)	95	235	222,5	237,5	250
j3	87,5	250	250	250	250
j4 (10-12)	87,5	250	250	250	250
j5 (11-12)	175	450	500	445	500
j6 (12-12)	85	370	295	310	400
j7 (13-12)	90	500	480	370	420
Somme	715	2290	2220	2100	2320
\bar{X}	102,14	327,14	317,14	300,00	331,43
σ	32,35	112,32	120,68	80,45	106,05

Tableau 08 : consommation d'eau chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement(S1)

S2 (13-20/12)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
14/12/2022	160	250	475	370	159,722222
15/12/2022	149	370	260	140	220
16/12/2022	165	385	302	190	157
17/12/2022	140	380	290	205	198
18/12/2022	130	470	340	190	113
19/12/2022	150	500	335	177	160
20/12/2022	149	500	360	215	110
somme	1043	2855	2362	1487	1118,06
\bar{X}	149,00	407,86	337,43	212,43	159,72
σ	11,69	89,90	69,46	73,48	40,39

Tableau 09 : consommation d'eau chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le Glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement(S2)

S3 (20-27/12)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
21/12/2022	141	500	345	235	110
22/12/2022	105	500	372,5	105	170
23/12/2022	195	500	470	295	220
24/12/2022	157	500	360	320	211
25/12/2022	160	500	400	340	310
26/12/2022	150	500	410	170	130
27/12/2022	210	500	250	275	191,833333
somme	1118	3500	2607,5	1740	1342,83
\bar{X}	159,71	500,00	372,50	248,57	191,83
σ	34,69	0,00	67,81	84,94	65,98

Tableau 10 : consommation d'eau chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement (S3)

S4 (27-12/03-01)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
28/12/2022	78	422	290	230	350
29/12/2022	160	435	370	160	295,833333
30/12/2022	130	500	470	180	250
31/12/2022	205	480	345	110	270
01/01/2023	200	500	350	110	280
02/01/2023	173	500	345	165	290
03/01/2023	163	500	380	165	335
somme	1109	3337	2550	1120	2070,83
\bar{X}	158,43	476,71	364,29	160,00	295,83
σ	43,61	33,94	54,65	41,53	35,40

Tableau 11 : consommation d'eau chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD) post traitement

S5 (03-01/07-01)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
04/01/2023	125	500	340	160	315
05/01/2023	103	440	315	150	220
06/01/2023	153	500	390	165	240
07/01/2023	88	435	335	50	190
	117,25	468,75	345	131,25	241
	117,25	468,75	345	131,25	241
	117,25	468,75	345	131,25	241
somme	820,75	3281,25	2415	918,75	1688,75
\bar{X}	117,25	468,75	345,00	131,25	241,25
σ	19,99	25,56	22,55	38,55	37,68

Glycémie

Tableau 12 : le taux de glycémie chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD) avant le traitement

S0 (09/12/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	140	435	427	386	477
R2	134	395	394	455	413
R3	124	379	296	398	470
R4	164	456	442	386	380
R5	140,5	456	418	365	452
\bar{X}	140,50	424,20	395,40	398,00	438,40
σ	14,72	35,48	58,23	34,01	41,02

Tableau 13 : le taux de glycémie chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement (S1)

S1 (15/12/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	131	600	600	379	452,666667
R2	112	558,166667	525	354	473
R3	92	516,333333	567	374,5	486
R4	137	600	573	418	399
R5	132	516,333333	600	347	452,666667
\bar{X}	120,80	558,17	573,00	374,50	452,67
σ	18,70	41,83	30,81	27,79	33,18

Tableau 14 : le taux de glycémie chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement (S2)

S2 (22/12/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	101	600	343,333333	436	479
R2	104	464	349	446	586
R3	104	464	299	446	443
R4	110	421	343,333333	376	456
R5	118	371	382	526	431
\bar{X}	107,40	464,00	343,33	446,00	479,00
σ	6,77	85,14	29,55	53,39	62,41

Tableau 15 : le taux de glycémie chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD) durant le traitement (S3)

S3 (29/12/2022)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	96	539	431	454	451,75
R2	108	459	404	424	497
R3	100	490,5	462	411,333333	387
R4	116	454	462	411,333333	458
R5	133	510	551	356	465
\bar{X}	110,60	490,50	462,00	411,33	451,75
σ	14,69	35,56	55,33	35,51	40,17

Tableau 16 : le taux de glycémie chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD) post traitement

S4 (05/01/2023)	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	108	457	456,5	492	544
R2	119	501,1875	406	485,5	600
R3	101	483,75	456,5	485,5	515
R4	119	464	456,5	485,5	461
R5	122	600	507	479	600
\bar{X}	113,80	501,19	456,50	485,50	544,00
σ	8,93	57,89	35,71	4,60	59,17

ASAT-ALAT

Tableau 17 : le taux d'ALAT chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD)

ALT	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	89,99	356,63	326,634	189,98	357,736667
R2	49,99	569,94	163,31	189,98	349,96
R3	83,32	488,836667	249,971333	159,983333	229,97
R4	86,65	488,836667	249,971333	159,983333	493,28
R5	83,32	539,94	259,97	99,99	357,736667
\bar{X}	78,654	488,836667	249,971333	159,983333	357,736667
σ	16,2604499	81,6515524	58,0674704	36,7382637	93,2158689

Tableau 18 : le taux d'ASAT chez les rats témoins (T), diabétiques (D), diabétiques traitées par la dose 01 (Dtr1), diabétiques traitées par la dose 02(Dtr2), diabétiques traitées par le glibenclamide (Dtr-STD)

AST	T	D	Dtr-1	Dtr-2	Dtr-STD
R1	113,32	409,95	516,61	373,29	438,84
R2	109,98	396,673271	376,345833	386,62	389,96
R3	103,32	396,673271	334,406667	359,9575	438,84
R4	169,98	456,62	334,406667	386,62	483,28
R5	86,65	396,673271	319,96	293,3	443,28
\bar{X}	116,65	411,317962	376,345833	359,9575	438,84
σ	31,5331397	25,9689571	81,1960375	38,8675818	33,1054437