



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Chouaih hayet**

**Hanouz naila rym kahina**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité:Pharmaco-Toxicologie**

THÈME

**L'effet antidiabétique du miel de jujubier  
(El Sidr)**

**« Étude *in vivo* chez le rat Wistar »**

Soutenu publiquement le 28/06/2018

DEVANT LE JURY

Président(e)	Mme Douichene Salima	MCB	U. Mostaganem
Encadreur	Pr. Djebli Noureddine	Professeur	U. Mostaganem
Co-Encadreur	Mme Attari Faiza	MAA	U. Chlef
Examinatrice	Mme Bouabdelli Fatma	MCB	U. Mostaganem

*Thème réalisé au laboratoire de recherche LPAP*

# Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute notre reconnaissance.

Tout d'abord exprimer toute notre considération à l'ensemble des membres du jury et les remercier de l'attention qu'ils ont portée à notre travail.

Nous tenons également à nous présenter nos remerciements les plus distingués à notre professeur & encadreur monsieur «**Djebli .N** » professeur au département de biologie de l'université de Mostaganem, et lui témoigner notre gratitude pour sa patience son soutien, et surtout ses judicieux conseils, qui nous ont été précieux afin de mener notre travail à bon port.

Nous sommes aussi extrêmement reconnaissantes à toutes les personnes qui, malgré leur emploi du temps chargé, ont accepté de nous accorder un entretien, et qui nous ont fourni, à cette occasion des éléments essentiels à la réalisation de ce travail. Je pense notamment à notre Co-encadreur Mlle **Attari Faiza** maitre assistante au département de biologie de l'université de Chlef , qui nous a assisté tout au long de notre expérimentation , a répondu à nos questions et nous a donné accès à des informations utiles, à notre enseignante **Me.Bendiab Hadjer** pour sa disponibilité son soutien , de nous avoir fait part de son expérience et partager avec nous ses astuces indispensable notamment a la réalisation de l'étude histologique , à M. **Guellil .Lokman** conservateur des forêts de l'Ouest algérien a la wilaya de mascara pour son accueil sa disponibilité et son aide pour la procuration du miel indisponible a notre travail . À M.**Belgasmia Khalil** maitre-assistant au département de génie civil à l'université de Mostaganem pour son aide dans la traduction du résumé de notre mémoire et ses conseils avisés.

Finalement, on remercie tout particulièrement nos proches, pour leur soutien et leur patience

# *Dédicace*

Je dédie ce travail avant tous à mes chère parents la prunelle de mes yeux en les remerciant pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, qu'ils trouve en moi la source de leur fierté a qui je dois tout

À mes chères sœurs « Hanouz Nadjima » & « Hanouz Manel » pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, a qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite

À la mémoire de mes grands-parents « Hanouz Salah Eddine » & « Merad Boudia Bachir » et de mon oncle « Merad boudia » Amine dieu accueil leur âmes dans son vaste paradis.

À ma tata « Nadira Remaoun » pour tous ses encouragements

À mon binome « Chouiah Hayet » pour son investissement et son dévouement qui ont permis la réussite de ce projet

À toute ma famille, mes amis, toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment et a tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail.

À toutes les pauvres âmes innocentes sacrifiées au nom de la science, aux animaux sacrifier afin que ce travail soit possible.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Naila Kahina Rym Hanouz

# *Dédicaces*

Avec un énorme plaisir et un cœur ouvert, que je lèche ce modeste travail

A la mémoire de mon Père « Allah yarhmou »

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ma chère mère

Affable, honorable, aimable que je ne cesse de la remercier pour tout ce qu'elle m'a donnée, que dieu la récompense pour tous ces bienfaits.

*A mes chers frères CHOUAIIH Abdelkader et CHOUAIIH Mohammed pour leur précieuse aide, leurs orientations et le temps qu'ils m'ont accordées, et mes adorables sœurs Choulia, Malika et Zahra, et Rachida.*

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma chère sœur « FATIMA » mon fidèle accompagnant dans les moments les plus délicats, pour son appui moral, et son amour cordial.

*A toute ma grande famille sans exception, à tous ceux qui me sont chers, là où ils pourraient se trouver.*

*A ma chère binôme « HANOUZ Naila Rym Kahina » pour son soutien, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.*

*A tous mes amis sans exception et toutes personnes qui m'ont aidée pour faire ce modeste travail.*

*Sans oublier la promotion de Pharmacotoxicologie 2015/2016*

CHOUIAH Hayet

## Liste des abréviations

- **DT<sub>1</sub>** : diabète de type 1
- **DT<sub>2</sub>** : diabète de type 2
- **ADA** : association américaine du diabète
- **D** : Diabétique
- **DI** : Diabétique traité par l'insuline
- **DM 1** : Diabétique traité par le miel a dose de 10%
- **DM2** : Diabétique traité par le miel a dose de 15%
- **g** : Gramme
- **IG** : Indice glycémique
- **IP** : Intrapéritonéal
- **IPA** : Institut pasteur d'Alger
- **Kg** : kilo gramme
- **L** : litre
- **ml** : Millilitre
- **OMS** : organisation mondiale de santé
- **S** : Semaine
- **STZ** : Streptozotocine
- **T** : Témoin
- **UI** : unité internationale
- **VO** : Voie oral

## Liste des figures

- **Figure 1** : Tendances de la prévalence du diabète standardisée selon l'âge en Algérie (**OMS**,
- **Figure 2**: Valeurs de la glycémie utilisées pour le diagnostic du diabète sucré et d'autres catégories d'hyperglycémie (**Peters et Schriger, 1998 ; Motta et al.,2006**).
- **Figure 3** : La structure de l'insuline (anonyme)
- **Figure 4** : Complications aiguës et chroniques associées au diabète (OMS,2009)
- **Figure5** : Structures chimiques des principaux antidiabétiques oraux utilisés dans le traitement du diabète (**ZERRIOUH,2008**)
- **Figure 6** : les vertus de l'apithérapie .N, le 11 Dec 2017
- **Figure 7** : la propolis (**anonyme**)
- **Figure 8** : la cire d'abeille (**anonyme**)
- **Figure 9** : le venin d'abeilles (**anonyme**)
- **Figure 10**: La gelée royale (**anonyme**)
- **Figure 11** : le pollen
- **Figure 11**: le miel
- **Figure 12** : Composition moyenne du miel (**BRUNEAU, 2002**)
- **Figure 13** : Zizyphus lotus arbrisseau (scrub) (**Zhou. J,2014**).
- **Figure 14** : Feuilles et fruits de Zizyphus lotus (**Zhou. J,2014**).
- **Figure 15** : Les lots expérimentaux
- **Figure 16** : Miel de jujubier, récolte 2017
- **Figure 17** : Insuline, Actrapid® HM
- **Figure 18** : Streptozotocine, Sigma 1g.
- **Figure19** : évolution pondérale avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T).
- **Figure 20** : évolution pondérale avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$
- **Figure 21** : aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines
- **Figure 22** : aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D) et les rats témoins (T) durant 08 semaines.
- **Figure 23** : aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$
- **Figure 24** : la solutions consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines.
- **Figure 25** : la solution consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D) et les rats témoins (T) durant 08 semaines.
- **Figure 26** : la solutions consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$
- **Figure 27** : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), et les rats témoins (T) durant 08 semaines

- **Figure 28** : le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) par rapport aux rats témoins durant 08 semaines
- **Figure 29** : le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), les rats diabétiques (D), et les rats témoins (T) durant 08 semaines.
- **Figure 30** : le taux de glucose moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.001$ .
- **Figure 31** : Coupes histologiques du tissu du pancréas chez les rats témoins (T), les rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) . (coloration par hématoxyline + éosine ) (X40).
- **Figure 32** : coupes histologique du tissu hépatique chez les rats témoins (T) , rats diabétiques (D) , les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) . (Coloration par hématoxyline + éosine) (X40).
- **Figure 33** : coupes histologiques du tissu rénal chez les rats témoins (T) , rats diabétiques (D) , les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) . (Coloration par hématoxyline + éosine) (X40).
- **Figure 34** : évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 12 semaines.
- **Figure 35** : évolution pondérale avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$
- **Figure 36** : aliment consommé avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) durant 12 semaines
- **Figure 36** : aliment consommé chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) par rapport aux rats témoins (T) durant 12 semaines
- **Figure 37**: aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$
- **Figure 38**: La consommation d'eau avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) durant 12 semaines
  
- **Figure 39** : La consommation d'eau avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) par rapport aux rats témoins (T) durant 12 semaines
- **Figure 40** : la solution consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$
- **Figure 41** : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), et les rats témoins (T) durant 12 semaines
- **Figure 42** : le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) par rapport aux rats témoins durant 12 semaines
- **Figure 43** : le taux de glucose moyen après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T).

- **Figure 44:** le taux de glucose moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.001$ , p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$
- **Figure 45 :** Coupes histologiques du tissu du pancréas chez les rats témoins (T), les rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1), les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) et les rats traités par l'insuline (DI).
- **Figure 46 :** coupes histologique du tissu hépatique chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1), les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2)
- **Figure 47 :** coupes histologique du tissu rénal chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1), les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) et les rats traités par l'insuline (DI).



## Liste des tableaux

- **Tableau 1** : Tendances de la mortalité dus au diabète selon le sexe en Algérie (**OMS, 2014**)
- **Tableau 2** : Prévalence du diabète et des facteurs de risque y relatifs en Algérie (**OMS, 2014**).
- **Tableau 3**: Agents antidiabétiques oraux utilisés pour le traitement du diabète sucré de type 2.
- **Tableau 05** : La classification botanique de l'espèce Zizyphus lotus d'après (**Olga, E., Rodriguez-Flores, 2014**)

## **Résumé**

Le diabète est une maladie chronique qui se traduit par une élévation anormale du taux de glucose dans le sang, il y a trois types principaux du diabète ; on distingue : le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le diabète gestationnel.

Plusieurs traitements antidiabétiques ont été trouvés en médecine moderne, des traitements synthétiques, L'insuline étant le plus important puisqu'elle favorise l'entrée du glucose sanguin dans les tissus cibles, et naturelle, dont le miel est l'un de plus important.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet antidiabétique du traitement naturel du miel in vivo pendant 01 mois chez le groupe A et 02 mois chez le groupe B.

Les rats de l'expérimentation ont bénéficié d'un traitement quotidien de solutions de miel du jujubier de dose de 10% et 15% par voie orale pendant 01 mois pour le 1<sup>er</sup> groupe, et 02 mois pour le 2<sup>ème</sup> groupe, ensuite les rats ont été rendus diabétiques par la streptozotocine (STZ) (60mg/kg) par une seule dose par voie intrapéritonéale (IP).

Avant l'induction du diabète on a remarqué une stabilité de la glycémie chez tous les rats à tester.

Par ailleurs, après l'induction du diabète on a noté une différence remarquable chez les rats diabétiques (D) au niveau du taux de glycémie, de l'évolution pondéral, de la consommation d'eau et d'aliment, et de l'altération des tissus pancréatique en comparaison avec les rats témoin (T), cependant le traitement par le miel a révélé de meilleurs résultats, diminution significative du taux de glycémie chez les rats recevant la dose 15%, tissu pancréatique en meilleur état, par rapport aux rats diabétiques et ceci chez les deux groupes 1 et 2.

## **Abstract**

Diabetes is a chronic disease that results in abnormal elevation of blood glucose levels; there are three main types of diabetes; we distinguish: type 1 diabetes, type 2 diabetes and gestational diabetes.

Several antidiabetic treatments have been found in modern medicine, synthetics treatments, insulin being the most important since it promotes the entry of blood glucose into the target tissues, and natural, of which honey is one of the most important.

The objective of this study is to evaluate the antidiabetic effect of natural honey treatment in vivo for 01 months in group 1 and 02 months in group 2.

The rats of the experiment benefited from a daily treatment of honey solutions of jujube of dose of 10% and 15% orally during 01 months for the 1<sup>st</sup> group, and 02 months for the 2<sup>nd</sup> group, then the rats have Streptozotocin (STZ) (60mg / kg) was made diabetic by a single intraperitoneal (IP) dose.

Before the onset of diabetes, glycemic stability was observed in all test rats.

Furthermore, after the induction of diabetes, there was a remarkable difference in diabetic rats (D) in terms of blood glucose level, weight change, water and food consumption, and pancreatic tissue impairment compared with control rats (T), however honey treatment showed better results, significant decrease in blood glucose levels in rats receiving the 15% dose, pancreatic tissue in better condition, compared to diabetic rats and this in both groups 1 and 2.

### المخلص

مرض السكري هو مرض مزمن يؤدي إلى ارتفاع غير طبيعي في مستويات الجلوكوز في الدم، وهناك ثلاثة أنواع رئيسية من مرض السكري، نميز: مرض السكري من النوع الأول والسكري من النوع الثاني وسكري الحمل.

تم العثور على العديد من العلاجات المضادة لمرض السكر في الطب الحديث، العلاجات التركيبية، الأنسولين هو الأهم لأنه يعزز دخول الجلوكوز في الدم إلى الأنسجة المستهدفة، والطبيعية، التي يعتبر العسل من أهمها

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير المضاد للعلاج الطبيعي للعسل في الجسم الحي خلال شهر بالنسبة للمجموعة الأولى، و شهرين للمجموعة الثانية

استفاد فئران التجربة من المعالجة اليومية لمحاليل عسل السدر بكمية 10% و 15% عن طريق الفم، خلال شهر للمجموعة الأولى، (60 ملغ) / (كغم) لتحريض مرض السكري (STZ) و شهرين للمجموعة الثانية، فيما بعد تم حقن الفئران بمادة الستيروئيد وتوسين (IP) عن طريق جرعة واحدة داخل الصفاق

قبل حقن و تحريض مرض السكري، لوحظ استقرار نسبة السكر في الدم عند جميع الفئران اختبار

من حيث مستوى (D) علاوة على ذلك، بعد تحريض مرض السكري، كان هناك اختلاف ملحوظ في الفئران المصابة بداء السكري ، بينما العلاج بالعسل (T) السكر في الدم، وتغير الوزن، واستهلاك الماء والغذاء، ونقص نسيج البنكرياس مقارنة بفئران السليمة اعطى نتائج جيدة، حيث لوحظ انخفاض كبير في مستوى الجلوكوز في الدم عند الفئران التي تتلقى جرعة 15% وكذلك حالة افضل لنسيج البنكرياس، مقارنة مع الفئران المصابة بداء السكري وهذا في المجموعة الأولى والثانية

# SOMMAIRE

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Introduction général.

Première partie : Revue bibliographique

Chapitre I : Diabète

1	Introduction .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2	Diabète :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
3	Historique :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4	Epidémiologie : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5	Concept du diabète : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6	Classification des types de diabètes : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.1	Le Diabète de type1 :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.2	Le diabète de type 2:.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.3	Diabète de type 3 :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.4	Diabète gestationnel : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
6.5	Autres types de diabète :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
7	Insuline, sécrétion et mécanisme d'action: .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8	Diagnostic du diabète : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9	Complications du diabète : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.1	Les complications aiguës :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.2	Les complications chroniques : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.2.1	La rétinopathie :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.2.2	La néphropathie (L'insuffisance rénale) :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.2.3	La cardiopathie :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.2.4	La neuropathie :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
9.3	Autres complications :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10	Traitements du diabète : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.1	Traitement non médicamenteux : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.1.1	Alimentation :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.1.2	Exercice :.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.2	Traitement médicamenteux : .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

10.2.1	Les sulfonylurées pour augmenter la sécrétion d'insuline....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.2.2	Les glitinides (ou glinides),dérivés de l'acide benzoïque .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.2.3	Les biguanides .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.2.4	Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase qui modifie l'absorption intestinale d'hydrates de carbone	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
10.2.5	Les thiazolidinediones .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
8.2.3	La cardiopathie : .....	30
8.2.4	La neuropathie : .....	30
8.3	Autres complications : .....	30
9	Traitements du diabète : .....	30
9.1	Traitement non médicamenteux : .....	31
9.1.1	Alimentation : .....	31
9.1.2	Exercice : .....	31
9.2	Traitement médicamenteux : .....	31
9.2.1	Les sulfonylurées pour augmenter la sécrétion d'insuline.....	31
9.2.2	Les glitinides (ou glinides),dérivés de l'acide benzoïque .....	31
9.2.3	Les biguanides .....	31
9.2.4	Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase qui modifie l'absorption intestinale d'hydrates de carbone	32
9.2.5	Les thiazolidinediones .....	32

## Chapitre II : Apithérapie

1	L'apithérapie : .....	35
2	Les origines de l'apithérapie : .....	35
3	Se soigner avec l'apithérapie : .....	36
4	Les bienfaits de l'apithérapie et les bénéfices pour notre santé : .....	36
4.1	La propolis : .....	36
4.2	La cire d'abeille : .....	37
4.3	Le venin d'abeilles : .....	37
4.4	La gelée royale : .....	38
4.5	Le pollen : .....	38
5	le miel : .....	39
6	Formation du miel : .....	40
6.1	Fabrication du miel par les abeilles .....	40
6.2	Transformation chimique : .....	40

7	Classification des miels : .....	40
7.1	Miel de nectar : .....	40
7.2	Miel de Miellat : .....	41
8	Récolte du miel par l'apiculteur : .....	41
9	Composition chimique du miel : .....	41
10	Propriétés physico-chimiques et biologiques du miel : .....	42
10.1	Propriétés physico-chimiques.....	42
10.1.1	Activité de l'eau.....	42
10.1.2	pH et acidité.....	42
10.1.3	Densité et viscosité .....	42
10.1.4	Conductivité électrique.....	42
10.1.5	Conductivité thermique .....	43
10.1.6	Couleur .....	43
10.1.7	Indice de réfraction.....	43
10.1.8	Pouvoir rotatoire .....	43
10.2	Propriétés biologiques : .....	43
10.2.1	Propriétés nutritionnelles .....	43
10.2.2	Propriétés antioxydantes.....	43
10.2.3	Propriétés antimicrobiennes .....	44
10.2.4	Propriétés thérapeutiques.....	44
11	Vieillessement du miel.....	44
11.1	Cristallisation.....	44
11.2	Conservation : .....	44
11.3	Fermentation : .....	44
11.4	Connaître la stabilité du miel : .....	44
12	Qualité du miel : .....	45
12.1	Origine botanique .....	45
12.2	Maturité et Fraicheur : .....	45
13	différentes variétés de miel : .....	45
13.1	Le miel de tournesol : .....	45
13.2	Le miel de lavande : .....	45
13.3	Le miel de châtaignier : .....	46
13.4	Le miel de sapin : .....	46
13.5	Le miel d'acacia : .....	46
13.6	Le miel de jujubier : .....	46
13.6.1	Vertus médicinales du miel du jujubier : .....	46
14	Le Jujubier (El Sidr) : .....	47
14.1	Situation botanique : .....	47

14.2	Description botanique : .....	47
------	-------------------------------	----

## 2<sup>ème</sup> partie : Partie expérimental

### Matériels et méthodes

1	Matériel biologique : .....	49
1.1	Matériel animal : .....	49
1.2	Traitement antidiabétique : .....	50
1.2.1	Traitement naturel : .....	50
1.2.2	Traitement synthétique : .....	50
2	Préparation des solutions : .....	51
2.1	Miel : .....	51
2.2	Insuline : .....	51
3	Induction du diabète : .....	51
4	Mesure de la glycémie : .....	52
5	Etude histologique : .....	52
5.1	Echantillons : .....	52
5.2	Protocole : .....	52
5.2.1	Fixation : .....	52
5.2.2	Macroscopie : .....	53
5.2.3	Circulation : .....	53
5.2.4	Inclusion et enrobage : .....	53
5.2.5	Coupe : .....	53
5.2.6	Coloration .....	53
5.2.7	Montage : .....	54
5.2.8	Lecture microscopique : .....	54
6	Analyse statistique : .....	54

### Résultats et discussion

1	1 <sup>er</sup> groupe : .....	55
1.1	L'évolution pondérale avant et après l'induction du diabète : .....	55
1.2	Aliment .....	55
1.3	La solution consommée avant et après l'induction du diabète : .....	57
1.4	Le taux de glycémie avant et après l'induction du diabète : .....	58
1.5	Etude histologique du 1 <sup>er</sup> groupe : .....	60
1.5.1	Histologie du tissu pancréatique : .....	60



1.5.2	Histologie du tissu hépatique :.....	62
1.5.3	Histologie du tissu rénale : .....	64
2	Groupe 2 :.....	67
2.1	L'évolution pondérale du 2 <sup>ème</sup> groupe avant et après l'induction du diabète : .....	67
2.2	La consommation d'aliment avant et après l'induction du diabète : .....	67
2.3	La consommation d'eau du groupe 2 avant et après l'induction du diabète :.....	69
2.4	Le taux de glycémie avant et après l'induction du diabète :.....	71
2.5	Etude histologique :.....	73
2.5.1	Histologie du tissu Pancréatique.....	73
2.5.2	Histologie du tissu hépatique :.....	75
2.5.3	Histologie du tissu rénal : .....	75
	Discussion .....	62
	Conclusion et perspectives.....	68

Le diabète est le désordre endocrinien le plus fréquent dans le monde entier, représentant un problème majeur de santé publique par la gravité de ses complications aiguës et chroniques. La prévalence mondiale du diabète est en importante augmentation au cours de ces dernières années. Selon l'OMS (2016), le diabète s'accroît de manière exponentielle touchant 422 millions de personnes à travers le monde, Au rythme où progresse la maladie elle prévoit qu'en 2030, il sera la 7<sup>e</sup> cause de décès dans le monde. A l'origine de cette augmentation sont incriminés plusieurs facteurs génétiques et environnementaux; virus, alimentation riche en graisses et en sucres, diminution de l'activité physique, obésité, âge

Plusieurs types de diabète existent, généralement, on distingue le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant, le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant et le diabète de grossesse ou gestationnel ; d'étiologie et de pathophysiologie différentes, caractérisés par un degré d'hyperglycémie chronique soutenu dû à une altération de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de l'insuline.

Selon le degré de l'hyperglycémie et l'origine des altérations métaboliques, plusieurs traitements sont disponibles; ; l'activité physique et le régime alimentaire (diminution de l'apport glucidique et lipidique avec diminution pondérale); médication orale (stimulation de la sécrétion de l'insuline, augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline, diminution de l'absorption intestinale du glucose...) et l'insuline exogène qui le régulateur le plus important de l'homéostasie du glucose (**Emilien et al.,1999**).

Dans la médecine conventionnelle, le principal but du traitement du diabète est de maintenir la glycémie dans son intervalle normale le plus longtemps possible, à fin de prévenir ou de retarder l'apparition des complications dégénératives micro- et macro-vasculaires du diabète. Ce but est parfois difficile à réaliser surtout avec la médication orale, et plusieurs inconvénients apparaissent au cours du traitement ; efficacité partielle (nécessité de plusieurs agents antidiabétiques à la fois), effets secondaires (hypoglycémie, acidose lactique ...), désensibilisation des cellules cibles (action prolongée du traitement), ce qui mène à la recherche de nouveaux médicaments, ce qui mène à la recherche de nouveaux médicaments.

La médecine traditionnelle basée sur la phytothérapie pour prévenir ou traiter le diabète a été utilisée depuis des millénaires par diverses populations et civilisations. L'apithérapie est une autre approche qui est largement pratiquée utilisant les produits de la ruche tels que le miel, pour soigner plusieurs pathologies telles que le diabète.

Le miel des abeilles (*Apis mellifera*) est produit à partir de nectar et comprend au moins 181 composants dont le fructose (37,5%), le glucose (30,6%), le saccharose (1,62%), le maltose (2,7%),

l'eau (17,2%), les vitamines, les minéraux, les enzymes, les acides tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et d'autres composants (**Erejuwa et al, 2014**). Les constituants du miel diffèrent légèrement selon les espèces botaniques (**Bahrami M et al, 2009**).

Dans l'api thérapie, le miel est utilisé dans différentes parties du monde pour un certain nombre de maladies et d'affections non apparentées (**Ediriweera E et al, 2012**). En outre, il est connu qu'il possède des propriétés anti oxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes (**Moghazy A et al, 2010**). De plus, il a été rapporté que le miel a des effets contre l'hyperglycémie chez les patients diabétiques et contre les complications du diabète. Ses effets anti-hyperglycémiques peuvent être liés à sa teneur en fructose et à ses propriétés antioxydantes. Le fructose est un sucre monosaccharide qui a un taux d'absorption lent et son absorption peut retarder la digestion et allonger la vidange gastrique. Par conséquent, le fructose a été suggéré pour contribuer aux effets anti-hyperglycémiques du miel. Certaines études ont montrés que le fructose augmente l'absorption hépatique du glucose, entraînant une diminution de la glycémie (**Erejuwa et al, 2012**). Les effets antioxydants du miel peuvent être dus à des composés tels que les flavonoïdes et les acides phénoliques (**Al-Waili N et al 2012**). Ces activités antioxydantes du miel peuvent améliorer le stress oxydatif dans les cellules  $\beta$  du pancréas, ce qui peut favoriser la sécrétion d'insuline.

Devant la complexité de la maladie que soit sur le plan génétique ou métabolique et devant son importante prévalence mondiale, la découverte de nouvelles molécules antidiabétiques plus efficaces et moins onéreuses est aujourd'hui un domaine de recherche très intéressant, la valorisation des plantes médicinales ainsi que des produits apicoles utilisés traditionnellement pour le traitement du diabète est une partie importante de ce domaine. Néanmoins, il reste très peu exploité en Algérie

Notre étude a pour but principal, l'évaluation de l'effet antidiabétique du miel chez des rats rendus diabétiques par la Streptozotocine (STZ) et traités par des solutions du miel à différentes doses (10%,15%) ceci en comparaison avec l'effet de l'insuline chez des rats qui n'ont subits aucun traitement préventif avant l'induction du diabète.

Cette étude comporte deux parties, la première est une étude bibliographique entamant deux sujets le diabète, et l'api thérapie. La seconde partie concerne l'étude expérimentale qui présente les résultats obtenus en les discutant pour aboutir à la conclusion

Devant la complexité de la maladie, la découverte de nouvelles molécules antidiabétiques, est aujourd'hui un domaine de recherche très intéressant, la valorisation des produits apicoles utilisés traditionnellement pour le traitement du diabète est une partie importante de ce domaine.



## Diabète :

Le diabète est un désordre métabolique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique. En 2007, le diabète affecte 246 millions de personnes dans le monde entier et affectera 333 millions de personnes en 2025 (IDF, 2007).

## Historique :

Le diabète est une des maladies les plus anciennement connues. Des documents faisant mention de prescriptions médicales pour corriger la polyurie ont été retrouvés dans les tombeaux de Thèbes en Égypte. Plus tard, plusieurs médecins dont l'indou Siscruta (5ème siècle avant JC), le grec Hippocrate (377 ans avant JC) et le chinois Tchang-Tchoug-King (200 ans avant JC) avaient décrit les symptômes de la maladie de la soif. De trente à 90 ans avant JC, Aretée fut le premier à utiliser le mot "diabainein" qui en grec signifie " couler à travers".

Avicenne (960-1037 après JC) donna une excellente description du diabète. Il fit mention de l'appétit exagéré, de l'impuissance sexuelle et du goût sucré des 4 urines. Ce qui suit présente les principales découvertes qui ont permis la compréhension de la physiopathologie du diabète au cours du 19ème et 20ème siècle (Peumery, 1990).

## Epidémiologie :

Le diabète, sans être véritablement classé dans les maladies émergentes, est une maladie chronique et invalidante qui se développe de manière épidémique depuis quelques décennies, et dont la prévalence augmente fortement et rapidement dans tous les pays, surtout avec le mode de vie, l'urbanisation et ses conséquences, laissant supposer qu'outre une composante génétique, cette maladie a un ou plusieurs facteurs environnementaux. (OMS, 2002)

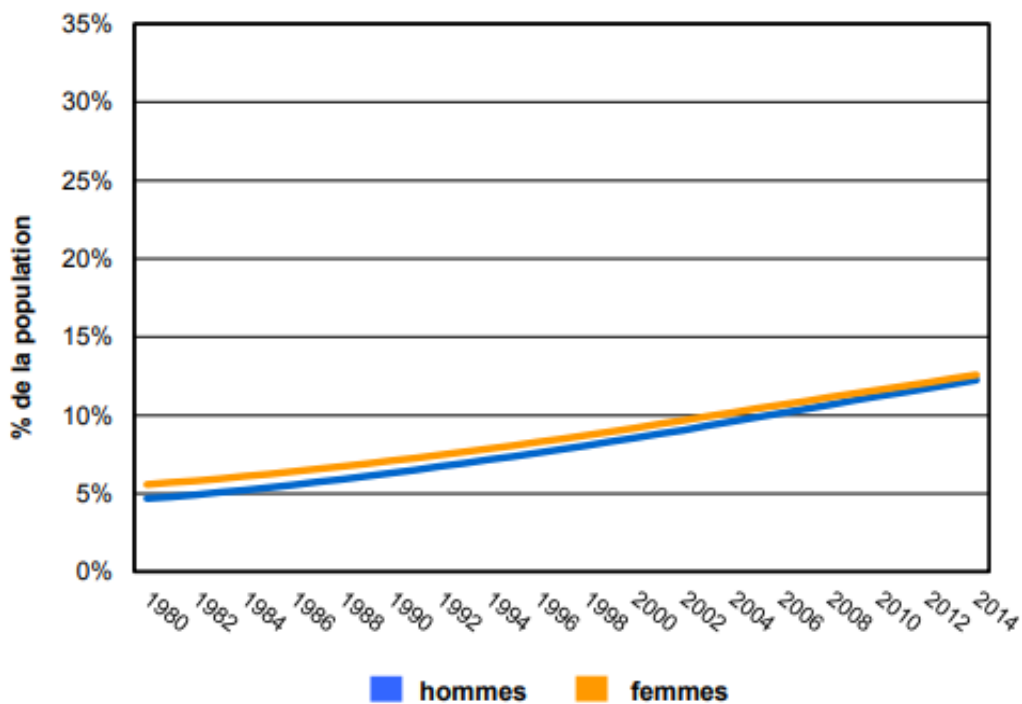
L'Organisation mondiale de la santé évoque une véritable épidémie avec un nombre de cas estimés passé de 30 millions en 1985 à 135 millions en 1995, dix ans plus tard et 177 millions en 2000, puis 194 millions en 2003 (Atlas mondial, 2003)

En Algérie, en 2014, la mortalité ou nombre de décès dus au diabète et à l'hyperglycémie estimé chez les hommes de 30 à 69ans est supérieur à celui observé chez les femmes, (tableau 1) (OMS, 2014).

**Tableau 1** : Tendances de la mortalité dus au diabète selon le sexe en Algérie (OMS, 2014)

Taux	Diabète	Hyperglycémie
Hommes 30 à 69ans	3 610	6 690
Femmes 30 à 69ans	2 520	4 250

La prévalence du diabète est mieux suivie depuis 1980 grâce à des enquêtes spécifiques : 13% de la population en 2014 y seraient atteintes de diabète selon l'âge, (figure 1).



**Figure 1 :** Tendances de la prévalence du diabète standardisée selon l'âge en Algérie (OMS, 2014).

**Tableau 2 :** Prévalence du diabète et des facteurs de risque y relatifs en Algérie (OMS, 2014).

	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>Totale</b>
<b>Diabète</b>	10.2%	10.7%	10.5%
<b>Surpoids</b>	53.9%	60.3%	57.1%
<b>Obésité</b>	18.0%	29.3%	23.6%
<b>Activité physique insuffisante</b>	25.8%	39.4%	32.5%

### **Concept du diabète :**

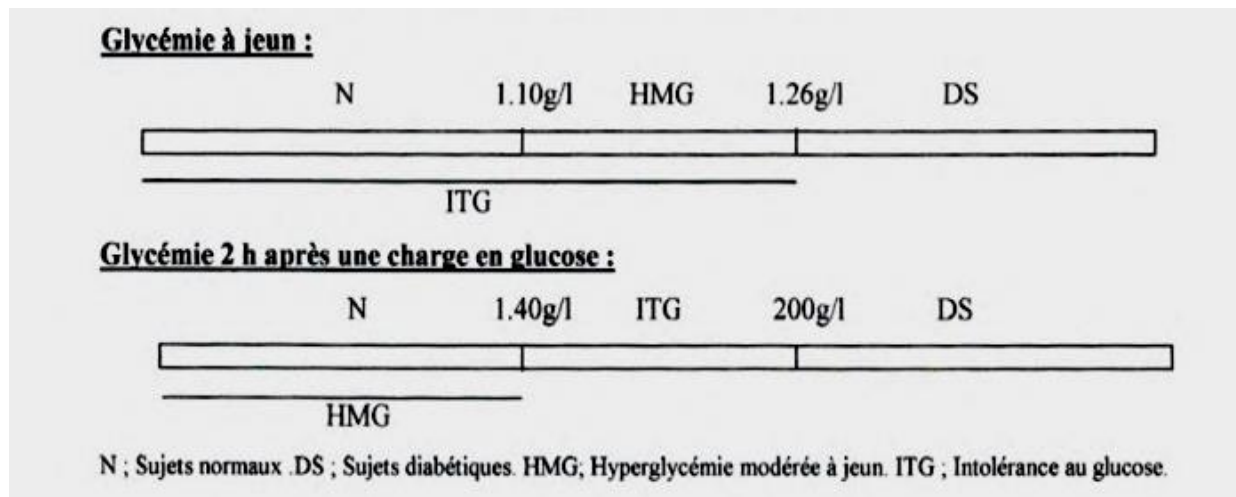
Le diabète est une maladie métabolique, touchant le métabolisme glucidique, lipidique et protéique, caractérisée par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline et/ou de l'action de l'insuline (kuzuya et al.,2002).

L'insuline est l'un des agents anaboliques les plus importants de l'organisme humain puisqu'elle favorise l'entrée du glucose sanguin dans les tissus cibles (muscle squelettique, foie et adipocytes) (Saltiel & Kahn, 2001) en augmentant la concentration des transporteurs GLUT4 à la surface des membranes cellulaires (Furtado et al., 2002).

Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux, souvent réactant en même temps, jouent un rôle dans l'étiologie et la physiopathologie de la maladie (Ekoé et Zimmet, 2001)

Le diabète se manifeste par des symptômes caractéristiques : soif, polyurie, polydipsie, troubles de vision, perte de poids et infections, dans le cas où le traitement est absent ou inadéquat, l'état diabétique se développe rapidement vers une acidocétose ou coma hyperosmolaire, ce sont les complications aiguës du diabète sucré, cette situation peut mener à la mort si aucun traitement n'est administré (Ekoé et Zimmet, 2001 ; Hennen, 1996). Dans certains cas, les symptômes caractéristiques du diabète ne sont pas sévères ou même absents, le degré d'hyperglycémie présent d'une façon chronique agit progressivement sur les vaisseaux capillaires causant en conséquence la rétinopathie, la néphropathie, et la neuropathie. La situation s'aggrave au cours du temps par l'apparition de maladies touchant le rein, l'oeil, les systèmes nerveux et cardiovasculaire, ceux-ci représentent les complications à long terme du diabète sucré (Ekoé et Zimmet, 2001).

En 1998, l'organisation mondiale de la santé (OMS), a accepté le diagnostic du diabète sucré proposé en 1997 par l'association américaine du diabète (ADA), et a confirmé que indépendamment de l'âge, un état diabétique est caractérisé par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/l. D'autres catégories du trouble du métabolisme glucidique ont été également revisités; Figure 2 (Peters et Schriger, 1998 ; Motta et al., 2006).



**Figure 2:** Valeurs de la glycémie utilisées pour le diagnostic du diabète sucré et d'autres catégories d'hyperglycémie (Peters et Schriger, 1998 ; Motta et al., 2006).

### Classification des types de diabètes :

La classification du diabète a évolué au cours des 50 dernières années. En effet, en 1980, l'OMS considérait, comme la plupart des cliniciens, qu'il y avait deux classes principales de diabète, le diabète insulino-dépendant ou diabète de type I et le diabète non insulino-dépendant ou de type II; des « diabètes d'autres types » et le diabète gestationnel étant aussi reconnus (WHO, comité d'expert, 1980). Les recommandations de l'OMS de 1999 proposent de supprimer les dénominations « insulino-dépendant » et « non insulino-dépendant », pour garder uniquement les

termes « type I » et « type II » et détailler les différentes formes de « diabète d'autre type », tout en continuant d'individualiser le diabète gestationnel (WHO, 1999).

### Le Diabète de type1 :

Le diabète de type I ( $DT_1$ ) est une maladie auto-immune, caractérisée par une destruction sélective des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas aboutissant à une absence complète de la sécrétion d'insuline (Baxter et Duckworth, 2004). L'aspect immunologique de la maladie a été établi en 1974 par Bottazzo.

Ce diabète représente 5 à 10% de tous les diabètes diagnostiqués, il survient le plus souvent chez un sujet non obèse, avant l'âge de 30 ans, mais peut survenir à tous les âges (Humbel et Gilson, 1999).

Le diabète de type I est subdivisé en deux sous-types; d'une part, le diabète auto-immun et d'autre part, le diabète idiopathique. Ainsi le diabète de type I.

L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux est à l'origine de ce processus (WHO, 1985; WHO, 1999).

Une des caractéristiques majeures de diabète de type I est l'évolution très fréquente vers la dépendance envers l'administration exogène de l'insuline due à une déficience absolue de l'insuline. Certaines formes de diabète de type I n'ont pas d'étiologie connue; elles sont classées sous l'appellation de diabète idiopathique (WHO, 1999).

Le seul moyen disponible et efficace pour le traitement du  $DT_1$  est un apport exogène strictement contrôlé de l'insuline (Figure 3), qui joue le même rôle que l'insuline propre à l'organisme (totalement absente à cause de la destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques: phénomène caractéristique du  $DT_1$ ).

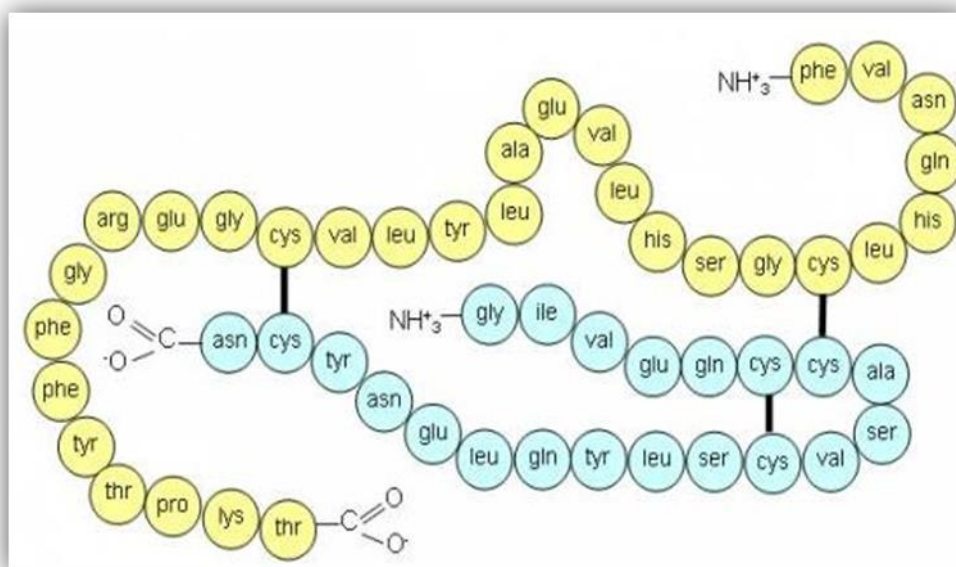


Figure 3 : La structure de l'insuline (anonyme).



Les principaux effets de l'insuline dans la régulation de l'homéostasie du métabolisme sont (Kelley et al., 1990 ; Bailey, 1999) :

➤ La stimulation de:

- l'utilisation périphérique du glucose (transporteurs du glucose);
- la glycogénèse (glycogène synthase);
- la glycolyse (glucokinase, pyruvate kinase, pyruvate déshydrogénase);
- la lipogénèse (acétyl CoA carboxylase);
- la synthèse protéique (synthèse de l'ARN).

➤ L'inhibition de:

- la gluconéogenèse (phosphoenolpyruvate carboxykinase);
- la lipolyse (1, triacylglycérol lipase).

### **Le diabète de type 2:**

Le diabète de type 2 ( $DT_2$ ) est caractérisé par une hyperglycémie, résultant d'une diminution de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques notamment le muscle, et une diminution de la freinabilité de la production du glucose par le foie. Le  $DT_2$  est également défini par un taux élevé des acides gras à cause d'une lipolyse exagérée (Guillausseau et Michelin, 2003)

Deux composantes sont à l'origine de ses altérations métaboliques l'insulinorésistance (Fujimoto, 2000) et un déficit de la sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques (Kahn, 2001). La présence simultanée de ces deux troubles est obligatoire pour définir un état de  $DT_2$ .

➤ **L'insulinorésistance est définie par une diminution de l'activité de l'insuline sur les tissus cibles, le muscle, le foie et le tissu adipeux:**

Le muscle est le site majeur de l'insulinorésistance, des études mesurant le taux de métabolites intracellulaire ont montré que chez des sujets normaux dans des conditions post-prandiales, le muscle utilise 75% du glucose alors que cette utilisation chez des patients diabétiques est réduite de 50% (Shulman et al., 1990; Shulman, 2000). L'excès des acides gras libres est considéré comme responsable de cette anomalie (Roden et al., 1996; Kovacs 2005). Le défaut réside en aval du récepteur de l'insuline, la cascade d'événements qui s'ensuit après fixation de l'insuline sur son récepteur est modifiée, le transport du glucose et la voie non oxydative du glucose ; la synthèse du glycogène sont donc altérés.

L'augmentation de la production hépatique du glucose par le foie est due à l'activation de la néoglucogénèse (Virally et al., 2007) deux facteurs peuvent être la cause:

- Une hyperglucagonémie chronique qui stimule les gènes codants les enzymes clés de la néoglucogénèse, la phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) et la glucose-6-phosphatase (G6-Pase) (Virally et al., 2007).

- Une augmentation du taux des acides gras au niveau du foie accompagnée d'une augmentation du taux; d'ATP, d'acétyl-coA, de NADH, produits d'oxydations nécessaires pour la néoglucogenèse (**Boden et al., 2001; Kovacs, 2005**).

➤ **Le dysfonctionnement de la cellule  $\beta$  pancréatiques est caractérisé par : (Guillausseau et Michelin, 2003 ;Virally et al., 2007)**

- La diminution ou la disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline.
- La disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion après administration intraveineuse du glucose.
- La présence d'une insulino-pénie franche à l'état basal et après une charge en glucose.
- L'hypersécrétion de pro-insuline et de peptides immatures.
- La réduction progressive de la sécrétion de l'insuline au cours du temps. (Jusqu'à disparition totale). La présence simultanée de ces deux troubles est obligatoire pour définir un état de  $DT_2$ .

Les principales anomalies impliquées dans l'étiologie du diabète de type II sont :

- Une résistance aux diverses actions de l'insuline
- Une perturbation de la sécrétion d'hormones pancréatiques;
- Une augmentation de la production hépatique de glucose. Il est à noter que toutes ces perturbations peuvent varier en fonction de la sévérité et la durée de l'obésité, de la résistance à l'insuline et du diabète (**Girard, 1999; Porte et Sherwin, 1997**).

### **Diabète de type 3 :**

Il s'agit en fait de résultats de travaux associant le diabète à la maladie d'Alzheimer qui révèlent la présence d'une forme d'insuline, de facteurs de croissance tels que "insulin growth factor" I et II (IGFI et IGFI) et de plusieurs iso formes de protéines tau produits dans le cerveau (Steen et al., 2005). À partir de modèles animaux et de l'analyse post-mortem de tissu cérébral de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, les chercheurs ont découvert que des taux réduits d'insuline et des protéines associées produites dans le cerveau seraient liés à la maladie d'Alzheimer, On savait déjà que les personnes qui souffrent de diabète ont un risque accru (jusqu'à 65 % de plus) de développer la maladie d'Alzheimer. Toutefois, cette nouvelle source d'insuline produite par le cerveau n'affecterait pas les niveaux de glucose sanguin, les recherches se poursuivent afin de renforcer le lien entre diabète et la maladie d'Alzheimer (**de la Monte & Wands, 2005; Steen et al., 2005**).

### **Diabète gestationnel :**

C'est un diabète révélé ou diagnostiqué pendant la grossesse, il disparaît dans la plupart des cas après l'accouchement. C'est un facteur de risque d'apparition du diabète de type 2. En effet, environ 40% des femmes avec un diabète gestationnel peuvent être atteintes de diabète de type 2 à la vieillesse (**Moore, 1997**)

### **Autres types de diabète :**

Le diabète de type Mody “ Maturity onset type diabetes of the Young” est un diabète insulino-dépendant à transmission autosomique dominante en rapport avec une anomalie primaire de la sécrétion d'insuline (**Schwartz & Chadha, 2008**)

La classe des autres types particuliers de diabètes secondaires est associée à une cause bien définie. Il s'agit des diabètes pancréatiques, endocriniens, des formes monogéniques de diabète ou des diabètes associés à un syndrome génétique ou provoqués par des agents chimiques. Toutefois, ces affections sont relativement peu connues (**WHO, 1999**).

### **Insuline, sécrétion et mécanisme d'action:**

L'insuline est produite dans les cellules  $\beta$  qui constituent 75% des îlots de Langerhans du pancréas (**Sambo, 2005**)

C'est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme, elle favorise la disparition du glucose du milieu extracellulaire ainsi que sa captation par les tissus cibles de l'hormone (foie, muscle et tissu adipeux) Les perturbations de sa sécrétion conduisent au diabète (**Amadou, 2006**)

Le glucose représente un facteur principal stimulant la sécrétion de l'insuline par les cellules B (**Guinard et al, 2001**). En effet, après ingestion d'aliments lorsque la concentration de glucose sérique est élevée, l'insuline est sécrétée afin de la diminuer. Cet effet est contrebalancé par le glucagon (effet hyperglycémiant) (**Pocock et Richards, 2004**)

Le mécanisme d'action de l'insuline est essentiel afin de maintenir l'homéostasie du glucose et réguler le métabolisme des lipides et des protéines, portant à priori sur les trois tissus cibles de l'hormone (**Ladouri et Harkouk, 2012**).

Elle résulte d'une cascade d'agent de signalisation qui s'initie par la liaison de l'insuline à son récepteur et qui prend fin par un certain nombre de réponses biologiques. Tous les processus impliqués ne sont pas encore très bien identifiés.

Parmi les principaux événements biochimiques établis s'inscrit la liaison de l'insuline avec les sous-unités  $\alpha$ , ce qui induit leur changement conformationnel. Une autophosphorylation des sous-unités  $\beta$  s'en suit, stimulant ainsi l'activité catalytique du récepteur, représentée par l'activité tyrosine kinase intrinsèque.

Le récepteur activé catalyse à son tour la phosphorylation sur des résidus tyrosine d'un certain nombre de protéines cytosoliques cibles (**Tirosh et coll., 2000**).

Deux voies majeures de signalisation existent :

- La première implique la « mitogen-activated protein kinase » (MAPK). Cette voie est principalement impliquée dans la médiation des 12 effets mitogéniques de l'insuline,

quoiqu'un rôle au niveau du contrôle de la synthèse de glycogène hépatique ait été suggéré (Carlsen et coll., 1997)

- La deuxième voie majeure est celle de PI-3 Kinase. Cette voie est principalement responsable des actions métaboliques de l'insuline (Le Roith et Zick, 2001; Litherland et coll., 2001)

### **Diagnostic du diabète :**

Le diagnostic de tous les types de diabète est simple; il repose en grande partie sur l'évaluation de la glycémie, le dépistage précoce du diabète s'avère donc crucial à un pronostic favorable.

Cliniquement parlant, un diagnostic du DT2 est établi lorsque la glycémie journalière dépasse les 200 mg/dl (11,1 mmol/l); le tout en présence de symptômes tels que :

- La polyurie (urination excessive)
- La polydipsie (soif excessive)
- Une perte de poids inexplicée (**Canadian Diabetes, A., 2008**)

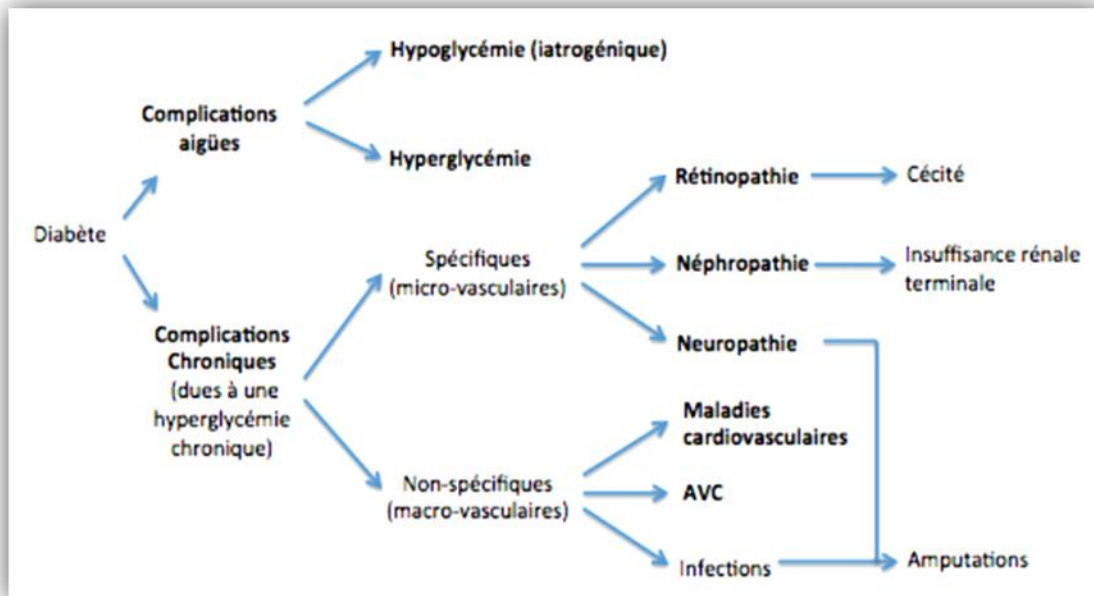
D'ailleurs, le DT2 peut être diagnostiqué lorsque la glycémie à jeûn (d'au moins 8 heures) excède les 126 mg/dl (>7,0 mmol/l) [29]. Une glycémie à jeûn comprise entre 6,1 et 7,0 mmol/l peut être un signe de résistance à l'insuline ( **International Diabetes, F. 2005**)

Par ailleurs, le test de tolérance au glucose (OGTT, oral glucose tolerance test) constitue l'outil de diagnostic du DT2 par excellence. L'OGTT consiste à administrer oralement une dose (bolus) de glucose à jeûn (correspondant à 75 g) (**Canadian Diabetes, A., 2008**).

Chez le sujet sain, dont l'insuline agit efficacement, la glycémie augmente d'abord pour ensuite se rétablir à des valeurs normales en l'espace de deux heures. Pour sa part, le sujet diabétique voit sa glycémie augmenter davantage suite à l'ingestion de glucose tout en demeurant très élevée à la fin du test. Une glycémie supérieure à 200 mg/dl (11,1 mmol/l) 120 minutes après l'ingestion de glucose est considérée problématique (**Canadian Diabetes, A., 2008**).

### **Complications du diabète :**

Le diabète est associé au développement de plusieurs complications, lesquelles augmentent significativement le risque de morbidité et de mortalité (**Gregg EW et al., 2007**), (Figure 4)



**Figure 4** : Complications aiguës et chroniques associées au diabète (OMS,2009)

### Les complications aiguës :

Les complications aiguës comprennent l'hypoglycémie et l'hyperglycémie. L'hypoglycémie est une complication iatrogénique notamment (secondaire à l'utilisation d'un médicament), et l'hyperglycémie est une hausse du glucose sanguin au-dessus des valeurs normales (pré-prandial : > 7 mmol/L et post-prandial : > 10 mmol/L) (OMS, 2002)

L'hyperglycémie sévère peut mener aux symptômes énumérés précédemment (polyurie, polydipsie, perte de poids, glycosurie, fatigue intense, cétose, acidocétose, coma et décès) (Canadian Journal of Diabetes. 2013).

### Les complications chroniques :

Une hyperglycémie chronique, due à un contrôle inadéquat de la maladie, entraîne des dommages d'ordre micro (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macro-vasculaires (maladies cardiovasculaires et AVC) à long terme, on parle alors de complications chroniques (Canadian Journal of Diabetes. 2013)

### La rétinopathie :

La principale complication du diabète sucré est la rétinopathie diabétique; elle est la cause majeure de troubles visuels et de cécité et elle est en étroite liaison avec les niveaux circulants de caroténoïdes (Brazionis et al. 2008). Le diabète sucré provoque des lésions au niveau des capillaires de la rétine qui entraînent un effondrement de l'acuité visuelle au bout de quelques années d'évolution. Des études cliniques conduisent à penser qu'après un diabète de 15 ans, environ 2 % des malades perdent la vue et environ 10 % sont affectés d'un grave handicap visuel. Un dépistage précoce et une régulation métabolique adéquate permettent de retarder l'apparition et l'évolution de la rétinopathie diabétique.

### **La néphropathie (L'insuffisance rénale) :**

L'insuffisance rénale est également liée à la gravité et à la longévité du diabète. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique s'établit à 11 % chez les patients atteints du diabète de type 2 et à 50 % chez ceux atteints du diabète de type 1 (**Santé Canada 2002**).

Une étude récente a montré un rôle possible des niveaux d'expression de l'"alpha-actinin4" dans la progression de la glomérulopathie et de la protéinurie dans la néphropathie diabétique chez l'homme (**Kimura et al., 2008**). L'atteinte rénale peut être ralentie par une lutte continue contre l'hyperglycémie et l'hypertension et un traitement médical précoce avec une surveillance rapprochée du mode nutritionnel

### **La cardiopathie :**

Les cardiopathies sont responsables d'environ 50 % des décès chez les diabétiques dans les pays industrialisés surtout en présence de facteurs de risque tels que le tabagisme, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'obésité. Ces pathologies peuvent être retardées par un dépistage et une prise en charge précoce afin de prévenir leur survenue chez les diabétiques (**Laing SP, et al., 2003**).

### **La neuropathie :**

Les neuropathies diabétiques la première cause d'amputations non traumatiques (**Mayfield JA et al, 2003**), atteignent environ 50 % des diabétiques à des degrés divers, liées à la durée et à la gravité de l'hyperglycémie responsable de symptômes allant de la perte de la sensibilité à des lésions des membres amenant à des amputations chirurgicales Elles sont également une cause importante d'impuissance chez les hommes (**Trief, 2005**)

### **Autres complications :**

Les complications métaboliques comprennent l'acidocétose, le coma hyperosmolaire et l'acidose lactique (**Aubert et Guittard, 1990; Fattorusso et Ritter, 2006**). Le diabète est un facteur de risque d'infection (**Fari, 1990**) ainsi que d'anomalies articulaires et dermatologiques (**Aubert et Guittard, 1990; Fattorusso et Ritter, 2006**).

### **Traitements du diabète :**

Le but de la thérapie antidiabétique est la stabilisation du taux de glucose sanguin à un taux le plus proche de la normale et de prévenir l'apparition des complications secondaires à cette pathologie. La thérapie traditionnelle consiste pour les diabétiques de type 1 à injecter l'insuline et pour le type 2 à diminuer la résistance périphérique à l'insuline ainsi qu'à augmenter sa production pancréatique (**Crandall et al., 2008**).

La découverte de l'insuline en 1921 a permis de transformer le  $DT_1$ , originalement une maladie fatale, en maladie chronique grâce aux injections d'insuline exogène. Maintenant appelé «thérapie conventionnelle», le traitement consistait alors en une ou deux injections quotidiennes d'insuline ayant pour but de soulager les symptômes immédiats vu la déficience de production par le pancréas. (**The DCCT Research Group. Diabetes. 1986**).

Le diabète de type 2 est traité au départ par des mesures hygiéno-diététiques, incluant un régime alimentaire faible en gras saturé et en sucres, associées à la mise en place d'un programme d'activités physiques adapté (**Crandall et al., 2008**).

Donc Le traitement du diabète repose sur un ensemble de mesures diététiques et d'hygiène de vie mais aussi sur des hypoglycémiant oraux. Le traitement de cette maladie est donc devisé en deux parties, couvertes dans les sections suivantes.

### **Traitement non médicamenteux :**

Le traitement du diabète repose d'abord sur des modifications du style de vie et sur la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire associés (**Ducobu, 2003**).

#### **Alimentation :**

Des modifications nutritionnelles peuvent améliorer de nombreux aspects du diabète. Le conseil principal est de réduire les calories afin d'amener à une diminution du poids.

L'amélioration du contrôle glycémique induite par la perte de poids est associée à une réduction de l'insulino-résistance et à une augmentation de la sensibilité de la cellule  $\beta$  à répondre par une sécrétion d'insuline adaptée à la glycémie (**Ducobu, 2003**).

#### **Exercice :**

L'exercice régulier est bénéfique dans le diabète; il améliore le contrôle glycémique grâce à une augmentation de la sensibilité à l'insuline.

De plus, la pratique de l'exercice physique associé à des conseils diététiques retarde la progression de l'état pré-diabétique vers le diabète. Lorsque les mesures précédentes n'apportent pas un contrôle suffisant de la glycémie, l'introduction d'un hypoglycémiant oral s'avère nécessaire (**Ducobu, 2003**).

### **Traitement médicamenteux :**

Un traitement par des antidiabétiques oraux et une insulinothérapie pour maintenir une glycémie normale est une étape nécessaire, actuellement, les agents oraux disponibles pour le traitement du DT 2, peuvent être classés en cinq classes pharmacologiques (**Figure5**) :

#### **Les sulfonylurées pour augmenter la sécrétion d'insuline**

Les sulfonylurées sont les médicaments les plus utilisés pour le traitement du diabète. Le récepteur aux sulfonylurées est une composante du canal ATP dépendant du potassium dans les cellules  $\beta$  du pancréas. La liaison des sulfonylurées conduit à l'inhibition de ces canaux qui modifient le potentiel de repos de la cellule, induisant un influx de calcium et une stimulation de la sécrétion d'insuline. Les sulfonylurées sont donc uniquement utiles chez les patients qui ont encore une fonction résiduelle des cellules  $\beta$  (**Ducobu, 2003**).

#### **Les glitinides (ou glinides),dérivés de l'acide benzoïque**

Ce sont des médicaments hypoglycémiant, de très courte durée d'action, utilisés soit seuls, soit en combinaison. Ils sont différents structurellement des sulfonylurées, mais agissent sur le même récepteur au niveau d'un site différent. Ils se fixent avec une très grande affinité et se détachent très rapidement de leur liaison. Ceci explique qu'ils stimulent plus vite la sécrétion d'insuline pendant un temps plus court (**Ducobu, 2003**).

#### **Les biguanides**

La metformine (**Glucophage®**) est le seul biguanide qui est actuellement disponible. Elle agit principalement en augmentant l'action de l'insuline au niveau du foie et en diminuant ainsi la production hépatique de glucose. Elle exerce aussi un effet anti-lipolytique qui diminue la

concentration d'acides gras libres et réduit ainsi la disponibilité de substrat pour la néoglucogénèse (Ducobu, 2003).

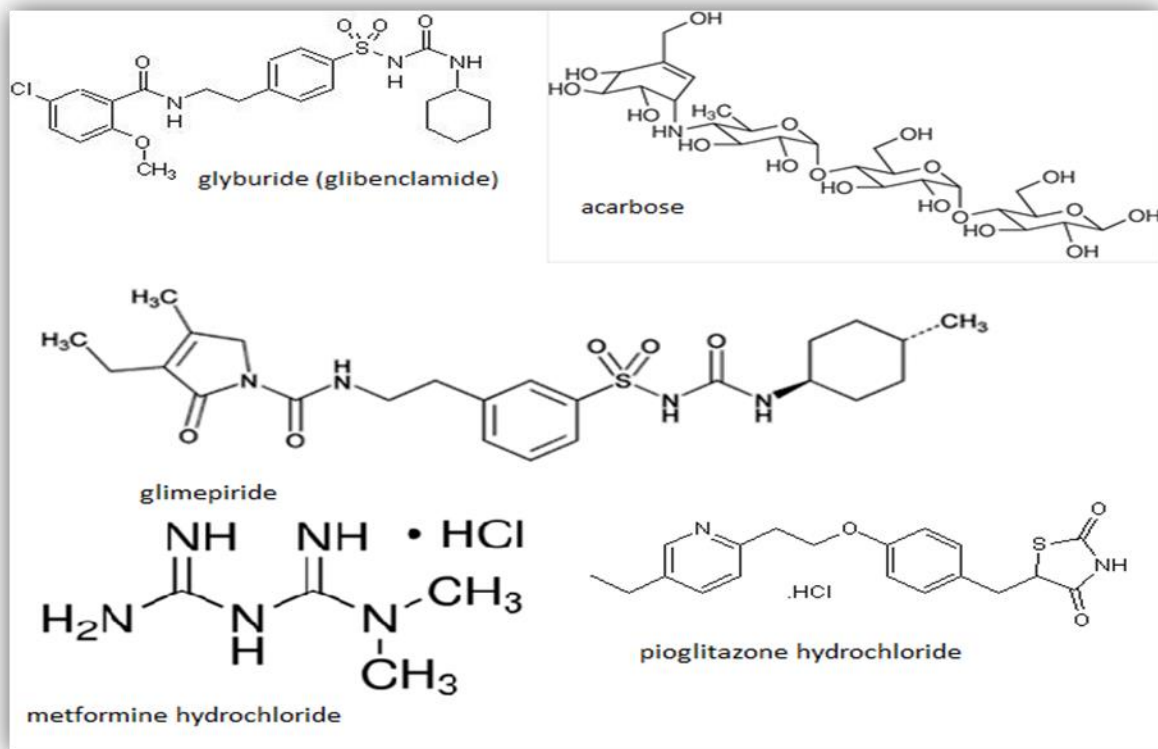
### Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase qui modifie l'absorption intestinale d'hydrates de carbone

Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose) ralentit l'absorption intestinale des hydrates de carbone et diminue aussi l'hyperglycémie postprandiale, mais son effet sur le contrôle glycémique est modéré par rapport aux autres hypoglycémisants oraux. Il peut être éventuellement utilisé en association. Son utilisation est plus répandue pour contrôler les hyperglycémies fonctionnelles postprandiales chez les non diabétiques (Coniff et krol, 1997), il possède également des effets indésirables sur le système digestif (flatulence, douleur abdominale et diarrhée) que l'on peut réduire en augmentant la dose très lentement (Ducobu, 2003)

### Les thiazolidinediones

Elles constituent une nouvelle classe d'hypoglycémisants oraux actuellement représentés par la rosiglitazone (Avandia®) et la pioglitazone (Actos®), Ils induisent un stockage plus efficace des acides gras libres dans le tissu adipeux. Dès lors, il y a moins d'acides gras libres libérés dans le sang.

Les thiazolidinediones accroissent aussi la sensibilité d'insuline dans le muscle squelettique des patients diabétiques. Tous ces effets métaboliques prennent 3 à 4 semaines pour se développer (Ducobu, 2003).



.Figure 5 : Structures chimiques des principaux antidiabétiques oraux utilisés dans le traitement du diabète (ZERRIOUH,2008)



Le mécanisme d'action, la toxicité et les effets secondaires sont les principaux points de différence entre ces classes pharmacologique (tableau 3) (Harrigan et al.,2001)

**Tableau 3:** Agents antidiabétiques oraux utilisés pour le traitement du diabète sucré de type 2.

====Agents antidiabétiques	Mode d'action	Diminution de la glycémie à jeun en mg/ dl	Diminution de HbA1C en%	Effets secondaires	Références
<b>Les sulfonylurées (gliburide,glimepiride)</b>	Augmentation de la sécrétion de l'insuline.	60à 70	1.5 à 2	Hypoglycémie Prise de poids	Vicent et al.,1995 DeFronzo, 1999 Porzio et al., 1999
<b>Les biguanides (metformine) DeFron.zo, 1999</b>	Inhibition de la production hépatique du glucose.  Inhibition de l'absorption intestinale du glucose. Effet possible sur le métabolisme lipidique.	60à 70	1.5 à 2	Acidose lactique	Stumvoll et al., 1995  Tiikkainen et al.,2004 Orban et al.,2006
<b>Les inhibiteurs de <math>\alpha</math>-glucosidases (acarbose)</b>	Diminution de l'absorption intestinale du glucose.	20à 30	0.7 à 1	Gastro-intestinaux	Baron, 1998 Josse, 1995

<b>Les thiazolidinedions (pioglitazone)</b>	Augmentation de la sensibilité du muscle et des tissus adipeux à l'action de l'insuline.	35à 40	1 à 1.5		Elte et Blicklé,2007
---	--	--------	---------	--	----------------------

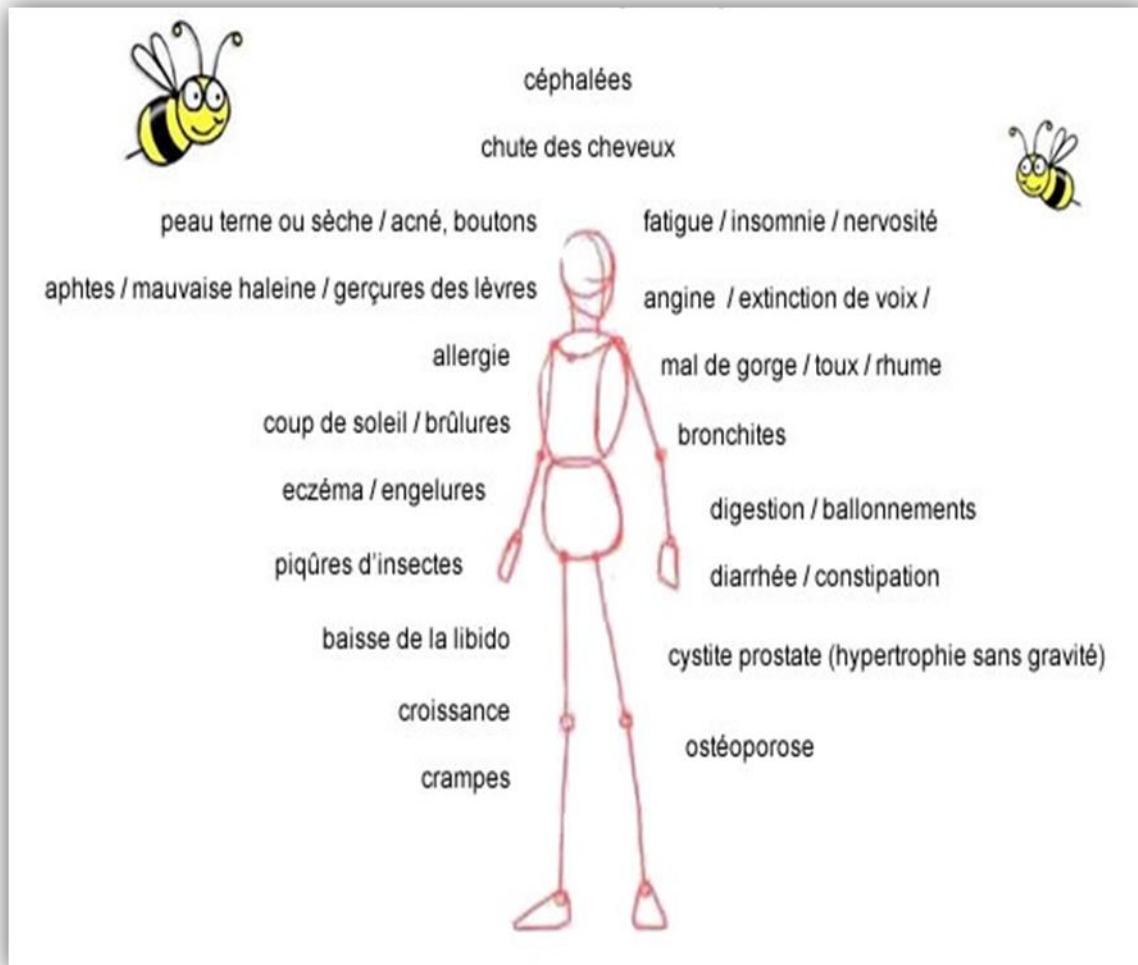
- Un nouveau traitement du diabète est en cours d'expérimentation et suscite beaucoup de controverses malgré des résultats encourageants. Il s'agit de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, d'îlots de Langerhans et de pancréas seul ou avec une greffe rénale dans les cas de diabètes compliqués (**Ryan et al., 2002**).

Cette situation justifie l'orientation vers d'autres alternatives thérapeutiques notamment, la phytothérapie qu'elle est l'utilisation de plantes médicinales qui participe d'une façon importante dans le traitement du diabète, plusieurs populations croient énormément à l'efficacité de ces plantes. Des études ethno pharmacologiques et expérimentaux ont confirmé cette propriété relative aux plantes de pouvoir contrôler la glycémie des personnes diabétiques (**Marles et Norman,1994**), et l'api thérapie qui consiste à l'utilisation des produits de l'abeille qu'il est le miel afin de traiter ou prévenir contre le diabète

## L'apithérapie :

L'apithérapie c'est l'utilisation des produits récoltés, transformés ou sécrétés par les abeilles pour soigner. Le mot nous vient du latin *Apis*, qui signifie *abeille*.

Elle consiste à soigner avec les produits de la ruche. Cette pratique millénaire utilise les propriétés des produits des abeilles en vue d'améliorer et de maintenir la santé des êtres humains, mais aussi des animaux (apithérapie vétérinaire). L'apithérapie propose d'utiliser les propriétés supposées du miel, de la propolis, de la cire, du venin d'abeilles, de la gelée royale, du pain d'abeilles et du pollen. (figure 6).



**Figure 6** : les vertus de l'apithérapie .N, le 11 Dec 2017

## Les origines de l'apithérapie :

L'histoire de l'utilisation des produits de la ruche à but médical est très ancienne. Des textes chinois de plus de 2000 ans en font mention. Des médecins grecs, comme Galien et Hippocrate ont écrit des traités à ce sujet. Le miel et les abeilles faisaient partie de la pharmacopée en Égypte antique.

A la fin du XIXe siècle, un médecin autrichien, Philip Terc, publia l'une des premières études cliniques du venin d'abeille. Cet article montre que le venin d'abeille permet de calmer les

rhumatismes. Dans les années qui suivent, l'utilisation du venin se répand en Europe et aux États-Unis. Il est présenté comme un remède de grand-mère, et se transmet par le bouche à oreille. Ce n'est qu'au début des années 2000 que les études cliniques du venin d'abeilles se sont multipliées, et que les médecins ont commencé à utiliser ce remède.

## **Se soigner avec l'apithérapie :**

L'apithérapie est une médecine naturelle et écologique pratiquée depuis des millénaires qui utilise les produits de la ruche comme principe actif pour notre santé. Son usage comprend le miel, la propolis, la gelée royale, ainsi que le venin et la cire d'abeille. A l'heure actuelle, de nombreuses recherches scientifiques sur les usages médicaux des produits de la ruche ont démontré leur efficacité sur l'organisme, ainsi que dans de nombreux domaines médicaux (médecine générale, chirurgie, dentaire ou vétérinaire). Deux grandes règles sont cependant à respecter pour son usage. D'abord, les produits des abeilles doivent être les plus propres possibles tout en contenant le plus de substances utiles tels que les enzymes ou les substances de protection. L'apithérapie nécessite également un diagnostic médical précis selon le type de pathologie du patient. L'AFA (Association Francophone de l'Apithérapie) organise d'ailleurs des formations, des conférences ou des congrès pour les professionnels et autres personnes intéressées par le sujet.

## **Les bienfaits de l'apithérapie et les bénéfiques pour notre santé :**

L'apithérapie est souvent vue comme un remède de dernier recours, mais permet de soulager ceux que la médecine traditionnelle ne peut plus aider. Des patients sclérosés en plaque ont noté une stabilisation de leur état et un regain d'énergie. De la même façon, des patients avec des rhumatismes ou de l'arthrite ont ressenti une diminution de la douleur et des gonflements à la suite d'injection de venin. Pour ceux que les traitements traditionnels n'aident pas, l'apithérapie peut être une voie

- De maladies du système immunitaires, telles que l'arthrite et la sclérose en plaques,
- De maladies cardiovasculaires, telles que l'hypertension, l'arythmie, l'athérosclérose, et les varices,
- De troubles endocriniens, comme les crampes menstruelles, les règles irrégulières...
- D'infections, comme l'herpès, les verrues et la laryngite,
- De problèmes psychologiques comme la dépression ou les troubles bipolaires
- De problèmes de peau comme l'eczéma, les psoriasis

## **La propolis :**



### **Figure 7 : la propolis (anonyme)**

Désigne à la fois une matière résineuse produite par certains végétaux et un matériau complexe fabriqué par les abeilles à partir de cette résine végétale et de cire. Les abeilles utilisent leur production comme mortier et anti-infectieux pour assainir la ruche.

- La propolis traite les plaies de la muqueuse buccale comme les aphtes et les gingivites. Elle prévient des infections virales et bactériennes, et protège les voies respiratoires des inflammations, (figure 7).

### **La cire d'abeille :**



### **Figure 8 : la cire d'abeille (anonyme)**

Est la cire naturelle particulière sécrétée par les abeilles à miel. Elles l'utilisent pour construire les rayons de leur ruche afin d'y stocker le miel, le pollen et leur couvain, (figure 8).

### **Le venin**



### **d'abeilles :**

**Figure 9 : le venin d'abeilles (anonyme)**

Le venin permet de soigner les affections rhumatismales, les arthrites, certaines infections et la sclérose en plaque. Il peut être administré en baumes, comprimés ou gouttes, mais peut aussi entrer en combinaison avec un traitement par acupuncture, (figure 9).

**La gelée royale :**



**Figure 10: La gelée royale (anonyme)**

La gelée royale est produite par les abeilles nourricières : elle sert à nourrir les larves qui donneront naissance aux jeunes abeilles et aux reines. Elle est utilisée pour stimuler les systèmes immunitaires, cardio-vasculaires, digestifs, endocriniens et nerveux et a aussi des propriétés anti-infectieuses et antioxydantes, (figure 10).

**Le pollen :**



### Figure 11 : le pollen

C'est l'élément fécondant des végétaux et qui est récolté par les abeilles via leur brosse à pollen. Le pollen constitue un bon complément alimentaire. Il sert à traiter les allergies et améliorer la mémoire des personnes âgées, (figure 11).

### le miel :



Figure 11: le miel

Le miel est la substance naturelle sucrée produite par les abeilles « *Apis mellifera* » à partir du nectar, de sécrétions de plantes ou d'excrétions d'insectes butineurs, que les abeilles butinent, transforment en les combinant avec les substances spécifiques qu'elles sécrètent, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et mûrir dans les rayons de la ruche. (**Codex Stan12-1981.**), (figure 11).

D'après **Bogdanov et al. (2004)**, la couleur du miel est également associée à sa saveur. Il existe plusieurs couleurs de miels :

- Les miels de couleur claire est placide, et les miels de couleur plus foncée qui ont des goûts plus prononcés. Ces derniers renferment plus de dérivés d'acide phénoliques mais moins de flavonoïdes que ceux de couleur claire

Le miel est célèbre pour son potentiel thérapeutique considérable. Nombreux sont les facteurs qui influencent les propriétés de base du miel. On cite à titre d'exemples :

- les espèces nectarifères que fournissent les plantes ;
- les différentes espèces d'abeilles ;
- la zone géographique et ses caractéristiques (climat, pluviométrie, etc.) ;
- et les conditions de récolte.

La qualité et la composition du miel, peut également être touchée par différents facteurs :

- la récolte avant sa maturation ;
- l'adultération avec des sirops de sucre etc. .

## **Formation du miel :**

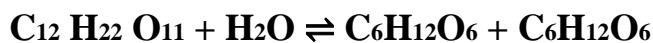
### **Fabrication du miel par les abeilles :**

Une butineuse effectue entre 20 et 50 voyages par jour, chacun demandant environ 15 minutes (ALVAREZ, 2010). Le rayon d'action moyen se situe entre 500 mètres et 2 kilomètres, d'où l'importance, en plus des conditions climatiques et de la nature du sol, de la végétation des alentours du rucher. Les abeilles butineuses ajoutent de la salive au nectar ou au miellat qu'elles recueillent, ce qui le rend fluide et surtout l'enrichit en enzymes, catalyseurs biochimiques à l'origine de la transformation des sucres dans le miel. Elles remplissent leur jabot puis transportent miellat ou nectar jusqu'à leur ruche. Là, elles distribuent aux ouvrières d'intérieur et aux mâles. Miellat et nectar passent à plusieurs reprises d'une abeille à une autre en subissant chaque fois une addition de salive qui transforme les sucres.

De retour à la ruche, Déposé dans les alvéoles, le miel sera concentré, protégé ; il achèvera sa transformation biochimique (ALVAREZ, 2010).

### **Transformation chimique :**

Les sucres se transforment. En particulier, le saccharose devient un mélange de glucose (dextrose) et de fructose (lévulose) sous l'action d'une enzyme, l'invertase, incorporée au nectar par la salive des abeilles. Ceci représente 90% des sucres totaux du miel (GONNET et VACHE, 1985). La transformation, conversion, s'exprime par l'équation suivante :



En effet, certains du pollen de la fleur tombe dans le nectar récolté par les abeilles est stockée dans l'estomac, elles sont régurgités avec le nectar. En outre, certains grains de pollen attachent souvent eux-mêmes pour les différentes parties du corps comme les jambes, les abeilles, les poils d'antenne, et aussi dans les yeux des abeilles visitent. Ce pollen sera ensuite s'emmêler dans la ruche et par conséquent pénétrer dans le miel (ALVAREZ, 2010).

### **Classification des miels :**

On distingue deux types de miels :

#### **Miel de nectar :**

Le miel de nectar est un miel produit à partir du nectar de fleur. C'est un produit mielleux produit par les nectaires (certaines plantes, certaines feuilles, ou des organes différenciés de la plante) butinées par les abeilles (Dutau, G et *all.*2009) .

Le nectar est une substance douce et parfumée, souvent liquide. Ses différents degrés de densité sont fonction de l'espèce végétale et du climat. Il peut contenir jusqu'à 80% d'eau, 7 à 60% de sucre. On y trouve également des traces d'acides aminés, de sels minéraux, d'hormones végétales, de pigments et de vitamines. Chaque espèce végétale fournit un nectar aux caractéristiques propres qui confèrent au miel sa saveur et son parfum (Biri, M. et *all.* 2011) .



Il existe différents types de miels de nectar de fleurs. La majorité d'entre eux sont des miels provenant, d'une flore diversifiée. En effet, les abeilles visitent plusieurs espèces végétales, ayant la même période de fleuraison dans leur secteur de butinage[8]

- **Miels monofloraux** : Miel dit monofloral s'il provient principalement d'une dominante source florale. Cela nécessite d'installer les ruches à proximité de la plante recherchée (**Belaya, A et all.2017**). Il est à noter qu'un miel est considéré comme monofloral lorsque le nombre de pollens dominants provenant d'une espèce de fleur est supérieur ou égal à 45% (**Benaziza-Bouchema et all .2010**)
- **Miels multifloraux** : Le miel peut être fait à partir d'une variété de fleurs différentes. Son goût, sa texture et sa composition chimique dépendent de la source florale à partir de laquelle il a été recueilli .(**Badjah H.A et all 2016**)

### **Miel de Miellat :**

Le miel de miellat est un miel obtenu à partir, d'un liquide produit par plusieurs espèces d'insectes parasites vivants sur les feuilles de nombreuses plantes. Le miel de miellat présente une couleur ambre foncée, son goût est agréable et il est très riche en sels minéraux (**Habib, H.M et all 2014**) Le miellat est un liquide épais et visqueux constitué par les excréments liquides des homoptères (psylles, cochenilles et surtout pucerons). Il est plus dense que le nectar, plus riche en azote, en acides organiques, en minéraux et sucres complexes. Il est récolté par les abeilles en complément ou en remplacement du nectar et produit un miel plutôt sombre, moins humide que le miel de nectar (**Bonté, F.2013**).

### **Récolte du miel par l'apiculteur :**

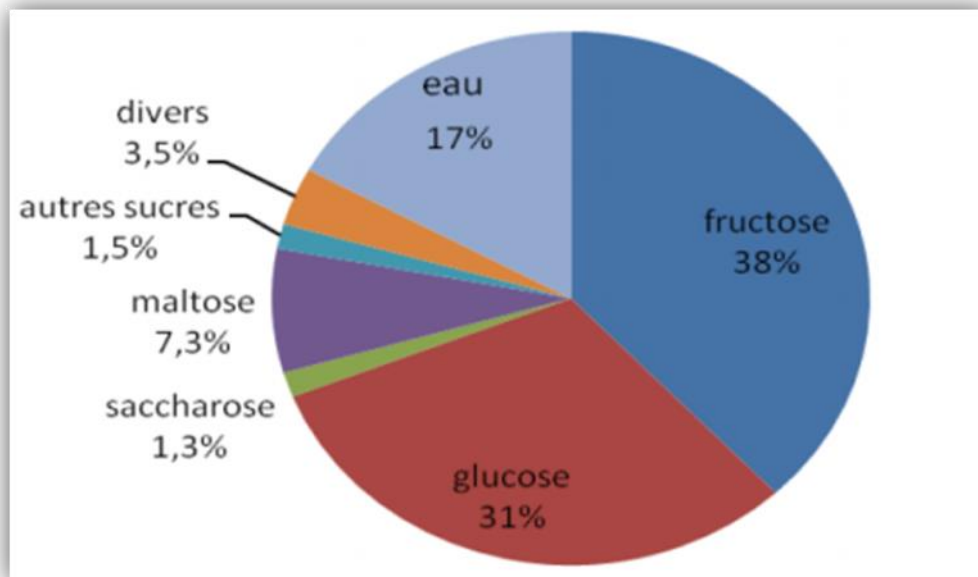
Les ruches à cadres mobiles actuellement sont répandues dans tout le monde apicole, les cadres supportant les rayons. Les ruches à rayons fixes, bien que largement utilisées à travers les âges, posaient des problèmes pour la récolte du miel. Le plus souvent, on asphyxiait la colonie pour prélever

les réserves. Ces ruches sont encore utilisées pour y faire de l'élevage et obtenir des essaims. Les apiculteurs utilisent généralement des ruches Dadant (Langstroth et Voirnot., 1999)

### **Composition chimique du miel :**

Le miel est principalement composé de sucre (monosaccharides), plus précisément d'un mélange de glucose (31%) et de fructose (38%). Il contient également de l'eau (17%) et environ 6% de disaccharides (sucrose, etc.) (**JEREMY, 2012**).

Hydrates de carbones (sous formes de sucres divers) : 79,5%, Eau : 17%, Divers : 3,5%, (figure 12)



**Figure 12** : Composition moyenne du miel (**BRUNEAU, 2002**)

## **Propriétés physico-chimiques et biologiques du miel :**

### **Propriétés physico-chimiques :**

#### **Activité de l'eau :**

L'activité de l'eau est définie comme le rapport de la pression de vapeur d'eau de l'aliment ( $p$ ) sur la pression de vapeur d'eau de l'eau pure ( $p_0$ ) à la même température. Ce paramètre dépend de la teneur en eau libre et varie de 0,5 à 0,65 dans le miel. Au cours de la cristallisation, le miel montre une activité de l'eau plus élevée (**Gleiter et al., 2006**).

#### **pH et acidité :**

Le miel est acide ; son pH est généralement compris entre 3,2 et 5,5. Les miels de châtaigner font exception qui peut atteindre une valeur de 6. Le pH du miel est en fonction de la quantité d'acides ionisables, qu'il renferme ainsi que de sa composition minérale (**Bogdanov et al., 2004**)

#### **Densité et viscosité :**

La viscosité varie en fonction de la composition du miel (teneur en sucre et en eau) et de la température. Ainsi que de la densité (**Ouchemoukh, 2003 ; Lazaridou et al., 2004 ; Jean-Prost et Médori, 2005**). La densité du miel est comprise entre 1,14 et 1,435. Elle dépend de sa teneur en eau (**Ouchemoukh, 2003 ; Jean-prost et Médori, 2005**)

#### **Conductivité électrique :**

La conductivité électrique (CE) du miel est l'un des paramètres efficaces pour la distinction entre le miel de miellat et le miel de nectar. La CE de miel de miellat est supérieure à 0,8 ms/cm et celle de nectar est inférieure à 0,8 ms/cm. Elle est d'autant plus élevée que sa teneur en substances minérales est élevée (**Bogdanov, 2005**)

### **Conductivité thermique :**

La conductivité thermique est la mesure de transfert de chaleur. Elle est aussi désignée en tant qu'indice thermique. Elle est relativement faible dans le miel, et s'élève à  $12 \cdot 10^5$  cal /cm.s degré pour les miels liquides, tandis qu'elle est de  $12,9 \cdot 10^{-4}$  cal/cm.s degré pour les miels cristallisés (**Bogdanov et al., 1995**)

### **Couleur :**

En fonction de l'origine florale, géographiques et la composition, le miel présente différentes couleurs (**Hoyet, 2005**). Les diverses couleurs du miel sont généralement toutes des nuances de jaune brun, mais peuvent être aussi verdâtre (miellat), miel grisâtres (tournesol), rougeâtre et certaine presque noir. Le chauffage et le vieillissement provoque une intensification de la coloration du miel (**Lequet, 2010**).

### **Indice de réfraction :**

L'indice de réfraction du miel est inversement proportionnel à sa teneur en eau et de la température, sa mesure au moyen du réfractomètre constitue la méthode la plus rapide et l'une des plus sûres pour évaluer la teneur en eau des miels. Il varie entre 1,5041 et 1,4915 à 20°C pour une teneur en eau allant de 13 à 18% pour la majorité des miels (**Terrab, 2004**).

### **Pouvoir rotatoire :**

Le pouvoir rotatoire et la caractéristique optique que possèdent les sucres de dévier le plan de la lumière polarisée. Il est utilisé pour distinguer entre les miels de nectar et les miels de miellat (**Gonnet, 1982**). Cette propriété est très utilisée pour la détermination de l'origine botanique du miel (**Nanda et al., 2003**).

### **Propriétés biologiques :**

Le miel est non seulement un aliment mais on peut le considérer comme un médicament car il possède maintes propriétés biologiques (nutritionnelles, antibactériennes, antioxydantes et thérapeutiques). Ces propriétés sont dues essentiellement à sa composition qui est variable en fonction des plantes butinées, des conditions climatiques et environnementales (**Lobreau-Callen et al., 1999**)

### **Propriétés nutritionnelles :**

Le miel est un aliment glucidique à haute valeur énergétique (320 calories par 100 grammes de miel) assimilable par l'organisme par sa haute teneur en glucose et fructose (**Melliou et Chinou, 2011 ; Gonnet, 1982**).

### **Propriétés antioxydantes :**

Les antioxydants jouent un rôle important dans la préservation des aliments et la santé humaine, par désactivation et stabilisation des agents d'oxydation (espèces réactive oxygénées) responsables de nombreuses maladies telles que le cancer, la cataracte, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les différents processus d'inflammation (**Ames et al., 1993 ; Meda et al., 2005**). Les composés responsables de l'activité antioxydante du miel sont les flavonoïdes, les acides phénoliques, l'acide ascorbique, les caroténoïdes, et les produits de la réaction de Maillard

### **Propriétés antimicrobiennes :**

L'activité antimicrobienne du miel est attribuée à des facteurs physiques (pression osmotiques et l'acidité) et chimiques (**peroxyde d'hydrogène et inhibines non peroxyde**) (**Molane et Russel, 1988 ; Weston, 2000**).

### **Propriétés thérapeutiques :**

Depuis des millénaires le miel a été utilisé dans la médecine populaire dans de nombreux domaines d'ailleurs Aristote, le recommandait pour soulager divers maux (**Paulus et al., 2012** )

Le miel est non seulement considéré comme une substance sucrée, savoureuse mais également comme une partie de médecine traditionnelle. Il a été rapporté qu'il est efficace contre les désordres gastro-intestinaux, la guérison des blessures et des brûlures, et pour produire une protection gastrique contre les lésions gastriques aiguës et chroniques (**GomezCaravaca et al., 2006**)

### **Vieillessement du miel :**

Le miel est un produit qui subit au cours du temps un grand nombre de modifications aboutissant inévitablement à la perte de ses qualités essentielles. La rapidité de la dégradation dépend de la composition du produit ainsi que des conditions de sa conservation

### **Cristallisation :**

La température a un effet similaire, une température basse favorisant la viscosité du miel et une température élevée faisant vibrer les molécules de glucose et les empêchant de former des cristaux. Au-delà de 30°C, la cristallisation d'un miel est arrêtée. Pour une humidité de 18%, la température optimale de cristallisation est de 14°C (**Bruneau, 2002**).

Selon **jean-prost et Médori, (2005)** les poussières, les pollens, les chocs thermiques, ainsi que les bulles d'air microscopiques peuvent jouer un rôle dans la cristallisation. Le miel à tendance à cristalliser plus rapidement, lorsque la teneur en glucose supérieur à 280-300 g/kg, ou un rapport glucose / humidité équivalent à 2,1 ou encore, un rapport fructose/ glucose égale à 1, 14 (**Tosi et al., 2004**).

### **Conservation :**

Le miel est un produit périssable, il subit au cours de temps de nombreuses modifications entraînant la perte de ces qualités. Il doit être conservé dans des endroits secs et aérés et dans des emballages fermés hermétiquement pour éviter sa fermentation, loin des températures élevées pour éviter la dégradation des sucres et la formation de l'HMF (**Huchet, 1996**).

### **Fermentation :**

Tous les miels naturels contiennent des levures, responsables des fermentations alcooliques. Une teneur en eau trop importante (à partir de 18%) et une température excessive leur permettent de se développer, ce qui provoque la fermentation du miel. Un miel fermenté présente généralement des bulles d'air dans sa masse et devient impropre à la consommation (**Pham-Délégue M, 1999**).

### **Connaître la stabilité du miel :**

Des analyses physico-chimiques sont réalisées pour déterminer la teneur en eau, la dégradation de ses enzymes, l'acidité (qui accélère son évolution), et la quantité d'HMF. L'interprétation de ces

analyses permet de déduire non seulement l'état de fraîcheur du miel, mais également ses conditions optimales de conservation. L'apiculteur doit inscrire sur tout pot vendu, une date limite d'utilisation, garantissant le maintien des qualités du miel (**Muli et al., 2007**).

### **Qualité du miel :**

L'évaluation de la qualité du miel passe essentiellement, par la vérification de son authenticité, l'estimation de sa maturité et fraîcheur, et l'identification de son origine botanique. Afin d'offrir au consommateur un produit de qualité, le Codex Alimentarius(2001) et le Journal Officiel des Communautés Européennes, (2002) ont établi des limites pour certains paramètres physico-chimiques du miel ,il s'agit de la teneur en eau, la conductivité électrique, la teneur en cendre, les sucres réducteurs et non-réducteurs, l'acidité, l'activité de diastase et la quantité d'HMF (**Muli et al., 2007 ; Gomes et al., 2010**).

### **Origine botanique :**

La source florale d'un miel est identifiée par l'analyse pollinique. Cependant, les approches chimiques pourraient être plus précises et facilement entreprises dans la caractérisation du miel (**Yao et al., 2003**).

La conductivité électrique, la teneur en cendre et le pH sont employés couramment pour la discrimination entre les miels de miellat et de fleur (**Ouchemoukh et al., 2007**).

### **Maturité et Fraicheur :**

L'estimation du degré de maturité du miel est très importante, car il conditionne sa durée de conservation. Un miel non mûr est prédisposé à une fermentation au cours du stockage, aboutissant à la détérioration de sa saveur et de sa qualité (**Downey et al., 2005**). Selon le Codex Alimentaires (2001), la teneur en eau est le critère de qualité le mieux adapté, pour estimer la maturité du miel.

L'évaluation des activités enzymatiques (invertase et diastase) est aussi un moyen de détection du traitement thermique (**Meda et al., 2005**). Cependant, elle est moins exacte que la quantification de l'HMF. La teneur en HMF est négligeable, juste après l'élaboration du miel, alors que l'activité enzymatique est très variable selon la quantité d'enzymes additionnés par les abeilles.

### **différentes variétés de miel :**

#### **Le miel de tournesol :**

De couleur jaune vif, il exhale un arôme végétal très frais, légèrement acidulé. De texture assez fine, il est facile à tartiner et possède un pouvoir sucrant important. Riche en vitamine F

#### **Le miel de lavande :**

Bien clair à jaune doré, ce miel fortement aromatique, sensiblement acidulé, traduit le caractère de cette fleur méditerranéenne.

### **Le miel de châtaignier :**

D'odeur forte, de couleur brun foncé presque rouge, au goût prononcé, c'est un miel fort et tonique. Il est corsé dans les zones où la production de miel est accompagnée d'une production de miellat

### **Le miel de sapin :**

De couleur foncée presque noir, au goût fortement balsamique et malté parfois mentholé, c'est un miel tonique et réputé.

### **Le miel d'acacia :**

Longtemps liquide et clair, on y retrouve le parfum subtil et sucré de la fleur de l'acacia. C'est un miel très apprécié. Il est idéal pour mélanger aux fromages blancs, yaourts, fruits rouges et fruits secs.

### **Le miel de jujubier :**

**Le miel du jujubier est produit par les abeilles qui recueillent le nectar des fleurs de jujube. Il est doux et possède une saveur spéciale. En raison de son goût et de son arôme souhaitable, le miel de jujubier est l'un des nectars les plus consommés parmi les miels. Il est ambre, plus ou moins sombre. Ce miel n'est pas facilement enclin à la cristallisation. Le miel de jujubier est réputé pour sa forte teneur en flavonoïdes, composés à l'origine des vertus thérapeutiques excellentes de ce type de miel (Haderbache, L., Bousdira, M 2013).**

### **Vertus médicinales du miel du jujubier :**

-Le miel du jujubier est efficace contre :

- Maladies du foie et de l'estomac (ulcères etc ..) intestinales mais aussi digestives (constipation etc ..)
- Diabète
- la toux
- amygdalite
- Propriétés astringentes : guérit les forts diarrhées.
- certaines maladies oculaires infectieuses
- des coupures, des brûlures,
- l'acné
- eczéma
- psoriasis
- infections respiratoires
- Maladies résultant de la malnutrition
- et même l'épilepsie (en combinant le miel avec diverses plantes)

Étant un excellent antioxydant et un antibactérien efficace qui n'est plus à prouver depuis que la recherche médicale l'a confirmé, particulièrement dans une étude menée par des chercheurs canadiens à l'Hôpital d'Ottawa, ce miel de jujube pourrait détruire jusqu'à 100% des colonies bactériennes sinusite chronique ainsi que l'innosusite.

Le miel de jujube est efficace aussi pour :

- faciliter la menstruation
- aider dans les problèmes d'infertilité
- renforcer le système immunitaire
- préserver la santé et la vitalité générale de l'organisme
- se rétablir après un accouchement
- cicatriser les plaies et les plaies (ex césarienne, coupures, brûlures,etc).(Belaya, A 2010)

### Le Jujubier (El Sidr) :

Le jujubier (*Zizyphus lotus* L.), également connu sous le nom jujube, est un arbuste à feuilles caduques qui appartient à la famille des Rhamnacées (Zerrouk .k et al ,2014). C'est un arbuste épineux, qui forme des touffes de quelques mètres de diamètre pouvant atteindre 2 m de haut. Les fruits sont des drupes à noyaux soudés. L'endocarpe mucilagineux, appelé "Nbag", sucré et comestible (Boughediri.L,2014) .

Le *Z. lotus* L. est largement répandu dans la région méditerranéenne, à travers la Libye, le Maroc, l'Algérie et les pays du sud de l'Europe. Il se trouve soit à l'état isolé, soit, parfois, en peuplements purs. C'est un arbre rustique à croissance lente qui pousse sur des sols très pauvres. (Al Meqbali, F.T,2012)

### Situation botanique :

**Tableau 05** : La classification botanique de l'espèce *Zizyphus lotus* d'après (Olga, E., Rodriguez-Flores,,2014)

Règne	Végétal
- <b>Embranchement</b>	- Magnoliophyta (= Phanérogames)
- <b>Sous-embranchement</b>	- Magnoliophytina (= Angiospermes)
- <b>Classe</b>	- Magnoliopsida (Dicotylédones)
- <b>Sous-classe</b>	- Rosidae
- <b>Ordre</b>	- Rhamnales Famille Rhamnaceae Tribu Zizyphae
- <b>Genre</b>	- <i>Zizyphus</i> Espèce <i>Zizyphus lotus</i> (L.) Desf.

### Description botanique :

Le jujubier est une plante frutescente de 1,3 à 2,2 m, très ramifiée (Fig. 1). Les rameaux sont recourbés vers le bas, flexueux, blanc grisâtre à épines par paires droites ou recourbées. Les feuilles sont petites, alternes, obtuses, crénelées, à trois nervures, glabres, faiblement rigides, de 7 à 9 mm de large et de 9 à 13 mm de long, à pétiole court (Zhou. J,2014), (figure 13).



**Figure 13** : *Zizyphus lotus* arbrisseau (scrub) (Zhou. J,2014).

Les fleurs sont solitaires ou groupées avec un seul pédicelle court ; à calice en forme d'entonnoir, pentamère ; à petite corolle à cinq pétales ; à cinq étamines épipétales ; à deux styles courts. Les fruits sont des drupes sphériques dont les noyaux osseux biloculaires, petits et ronds sont recouverts d'une pulpe demi-charnue, très vite sèche, riche en sucre (Figure 14).



**Figure 14** : Feuilles et fruits de *Zizyphus lotus* (Zhou. J,2014).



Notre travail a été réalisé au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-phytothérapie, faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie, université de Mostaganem.

L'étude expérimentale s'est déroulée à l'animalerie de l'université de Mostaganem, et l'expérimentation a été finalisée par une étude histologique au niveau du laboratoire (LPAP).

## **Matériel biologique :**

### **Matériel animal :**

Un effectif de 32 rats femelles de souche Wistar et d'un poids corporel compris entre 140 et 150g provenant de l'institut Pasteur d'Alger (IPA) choisis pour notre expérimentation.

Les rats ont bénéficiés d'une période d'adaptation et de préparation durant laquelle ils ont reçu un régime alimentaire standard (annexe) et un accès libre à l'eau de robinet.

Afin de respecter l'horloge biologique des animaux, ils ont été maintenus dans des cages propres sous des conditions d'élevage standards dans une installation à température et humidité contrôlées sur un cycle de 12 h lumière / obscurité.

Par ailleurs, l'évolution pondérale a été mesurée chaque semaine ainsi que le volume d'eau et la quantité d'aliment consommée durant toute la période de l'expérimentation.

Pour évaluer l'activité antidiabétique, les rats ont été répartis en 02 groupes :

#### **a. Groupe 01 :**

Traitement par le miel pendant un mois avant l'induction du diabète comme suivant :

- 1- Lot T (n=03) : reçoit de l'eau de robinet, par voie orale.
- 2- Lot D (n=03) : reçoit de l'eau de robinet, par voie orale.
- 3- Lot DM<sub>1</sub> (n=03): reçoit le miel à raison de 10%, par voie orale.
- 4- Lot DM<sub>2</sub> (n=03) : reçoit le miel à raison de 15%, par voie orale.

#### **b. Groupe 02 :**

Traitement par le miel pendant deux mois avant l'induction du diabète comme suivant (figure 15) :

- 1- Lot T (n=04) : reçoit de l'eau de robinet, par voie orale
- 2- Lot D (n=04) : reçoit de l'eau de robinet, par voie orale.
- 3- Lot DM<sub>1</sub> (n=04): reçoit le miel à raison de 10%, par voie orale.
- 4- Lot DM<sub>2</sub> (n=04) : reçoit le miel à raison de 15%, par voie orale
- 5- Lot DI (n=04) : reçoit de l'eau de robinet, par voie orale.



**Figure 15** : Les lots expérimentaux

### **Traitement antidiabétique :**

#### **Traitement naturel :**

Le miel de Jujubier « El Sidr » d'origine de l'ouest algérien (Saïda), récolté en 2017, était choisit pour les deux groupes de l'expérimentation, (figure 16).



**Figure 16** : Miel de jujubier, récolte 2017

#### **Traitement synthétique :**

L'insuline utilisé dans la réalisation de l'expérimentation était Actrapid® HM 100UI /ml seulement pour le 2<sup>ème</sup> groupe de l'expérimentation, (figure 17).



**Figure 17** : Insuline, Actrapid® HM

### **Préparation des solutions :**

#### **Miel :**

Les doses de miel choisies ont été préparées quotidiennement, durant toute la période de l'expérimentation comme suit :

- Dose 01 (10%): 25g de miel a été dilué dans 250ml d'eau distillé.
- Dose 02 (15%) : 37.5g miel a été dilué dans 250ml d'eau distillé.

#### **Insuline :**

L'insuline a été préparée quotidiennement seulement pour le 2<sup>ème</sup> groupe des rats de l'expérimentation comme suit :

- 10 UI/Kg d'insuline ont été dilués dans 0.9% de NaCl juste avant l'injection (Al amari, 2017).

### **Induction du diabète :**

Après la période du traitement préventif, 01 mois pour le groupe 1, et 02 mois pour le groupe 2, l'induction du diabète a été réalisée par la Streptozotocine (STZ) à raison de 60mg/kg par une injection intra-péritonéale (IP) et à une seule dose, chez tous les lots expérimentaux sauf les lots témoins (Wu et Huan, 2008), (figure 18).



**Figure 18 :** Streptozotocine, Sigma 1g.

### **Mesure de la glycémie :**

La mesure de la glycémie a été réalisée chez les rats à jeun chaque semaine durant toute la période de l'expérimentation pour les deux groupes 1 et 2 à l'aide d'un glucomètre avec languettes d'analyse (ACCU-CHEK, Roche).

Le prélèvement sanguin se fait avec une légère piqûre au moyen d'une aiguille stérile au niveau de l'extrémité distale de la queue du rat afin d'obtenir une goutte de sang qui sera apposée sur la bandelette qui effectue le dosage après son introduction dans le lecteur automatique.

Après l'achèvement de l'expérimentation, les rats sont maintenus à jeun pendant 18 heures, ensuite ils sont sacrifiés. Le sang était prélevé de la veine porte, de chaque rat, pour la mesure de la glycémie juste après le sacrifice.

### **Etude histologique :**

#### **Echantillons :**

A la fin de l'expérimentation, l'étude histologique a été réalisée, les rats sont anesthésiés au chloral hydraté par voie intrapéritonéale et sacrifiés, et les organes sont prélevés. Ces organes sont : le pancréas, le foie, et les reins.

L'étude histologique est réalisée sur ces tissus au niveau du laboratoire de recherche de Pharmacognosie et Api-phytothérapie (LPAP).

#### **Protocole :**

L'étude histologique est réalisée selon le protocole suivant :

#### **Fixation :**

les organes prélevés sont fixé avec du formol dilué à 10%.

### **Macroscopie :**

- Réalisation des fragments pour organe sauf pour le pancréas qui était en entier.
- Introduction de ces fragments sans les cassettes d'inclusion, ces dernières ont été marquées sur leur bord.

### **Circulation :**

Introduction des cassettes dans un appareil de circulation ou de déshydratation durant 24 heures en passant par 12 bacs comme suite :

- ❖ Bac 1 : formol à 10% durant une heure
- ❖ Bac 2 : alcool éthanol à 50° durant une heure
- ❖ Bac 3 : alcool éthanol à 60° durant une heure
- ❖ Bac 4 : alcool éthanol à 70° durant une heure
- ❖ Bac 5 : alcool éthanol à 80° durant une heure
- ❖ Bac 6 : alcool éthanol à 90° durant une heure
- ❖ Bac 7 : alcool éthanol à 96° durant une heure
- ❖ Bac 8 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure
- ❖ Bac 9 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure
- ❖ Bac 11 : paraffine liquide durant deux heures
- ❖ Bac 12 : paraffine liquide durant deux heures

### **Inclusion et enrobage :**

Le paraffinage a lieu grâce à un appareil muni d'un compartiment alimenté en chaleur pour faire couler la paraffine (70°C), et une plaque refroidissante sur laquelle est mis un moule métallique contenant les cassettes où les pièces sont mises. Une fois les pièces couvertes de paraffine liquide, elles sont laissées refroidir sur une plaque à froid, ainsi, l'obtention des blocs qui seront utilisés pour donner de fines coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe des pièces.

### **Coupe :**

Des coupes de 4 µ à l'aide d'un microtome, le ruban fractionné est porté sur une lame de verre. La lame est mise sur une plaque chauffante pour permettre un bon étalement et éviter la formation des plis. Les lames sont marquées sur leur bord par un stylo, à diamant. Ensuite elles sont mises dans un plateau et l'incubation est effectuée sous température de (10°C-56)° pendant toute la nuit

### **Coloration**

La coloration à lieu dans un appareil spécifique avec l'Hématoxyline Eosine, les échantillons sont traité par plusieurs produits et dans plusieurs bacs comme suit

- ❖ 3Bacs de xylène durant 5 minutes chacune
- ❖ 3Bacs d'éthanol de concentration de 50°, 60°, 90°
- ❖ 1Bacs d'eau distillée pendant 5 minutes
- ❖ 1Bacs d'hématoxyline d'Harris durant 8 minutes
- ❖ 1Bacs de solution de lavage, pour faire laver les lames pendant 5 minutes

- ❖ 1Bacs d'alcool-acide durant 3 secondes
- ❖ 1Bacs de solution de lavage
- ❖ 1Bacs d'eau ammoniacale durant 15 secondes
- ❖ 1Bacs de solution de lavage durant 5 minutes
- ❖ 1Bacs d'Eosine durant 3 minutes suivi par un lavage pendant 5 minutes
- ❖ 2Bacs d'éthanol de 5 minutes pour chacun
- ❖ 2Bacs de xylène de 5 minutes pour chacun

### **Montage :**

Une goutte d'une solution (EUKITT) est déposée permettant l'adhésion sur la lame, en présence d'une lame propre et sèche en inclinant progressivement cette dernière de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'air. La lamelle est adhérente et la préparation est prête pour l'observation microscopique.

### **Lecture microscopique :**

La lecture est réalisée par un photo-microscopique et chaque coupe est photographiée

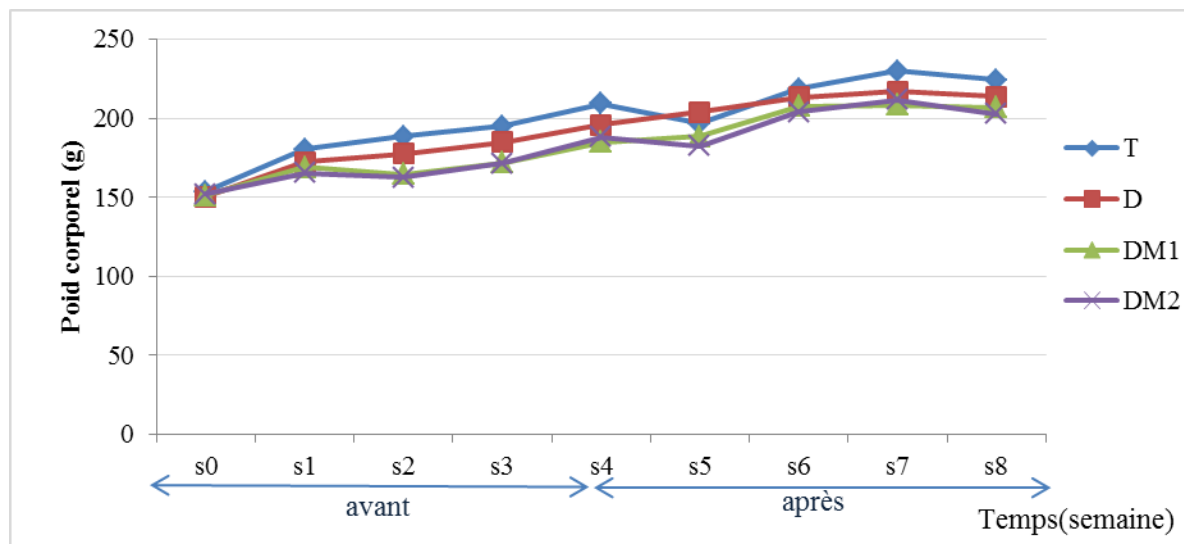
### **Analyse statistique :**

Le test de *t student* a été réalisé pour l'analyse statistique.

## 1<sup>er</sup> groupe :

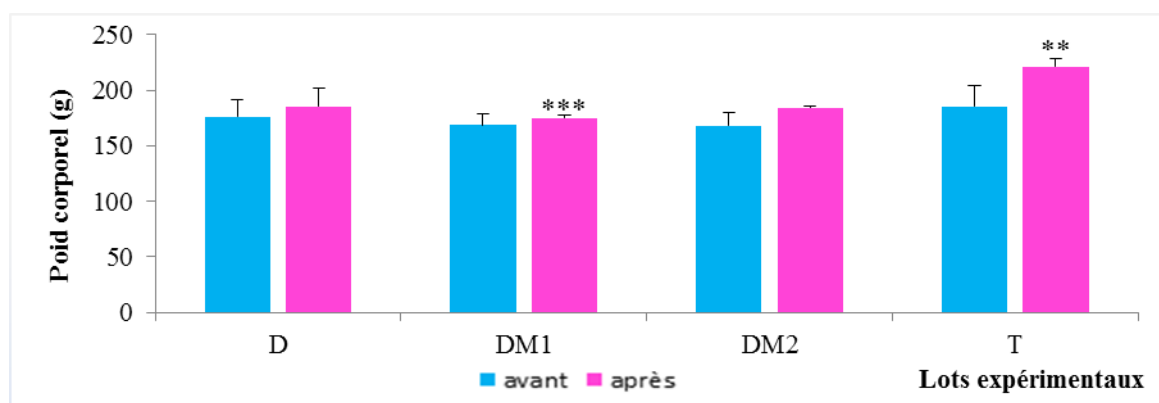
### L'évolution pondérale avant et après l'induction du diabète :

Nous constatons à partir des prises du poids corporel durant les 8 semaines d'expérimentation, une prise de poids remarqué chez tous les lots expérimentaux (figure 19).



**Figure 19 :** évolution pondérale avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T).

L'analyse des résultats au cours de notre expérimentation nous a permis d'observer une augmentation du poids corporel entre avant et après l'induction du diabète chez les rats témoins (T) ( $185.28g \pm 18.42$  à  $217.3 \pm 12.61$ ) qui est très significative comparativement aux rats diabétiques (D), chez les rats diabétique traités par le miel (DM2) ( $168.38 \pm 11.86175$  à  $200.12 \pm 10.90$ ), aussi les rats diabétiques (D) ( $176.14 \pm 15.17$  à  $211.72 \pm 4.87$ ) avec une augmentation hautement significatif chez rats diabétiques traités par le miel (DM1) comparativement aux rats diabétiques (D), (figure 20).



**Figure 20 :** évolution pondérale avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T),  
p value  $\leq 0.00$ , 1 p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$

## Aliment

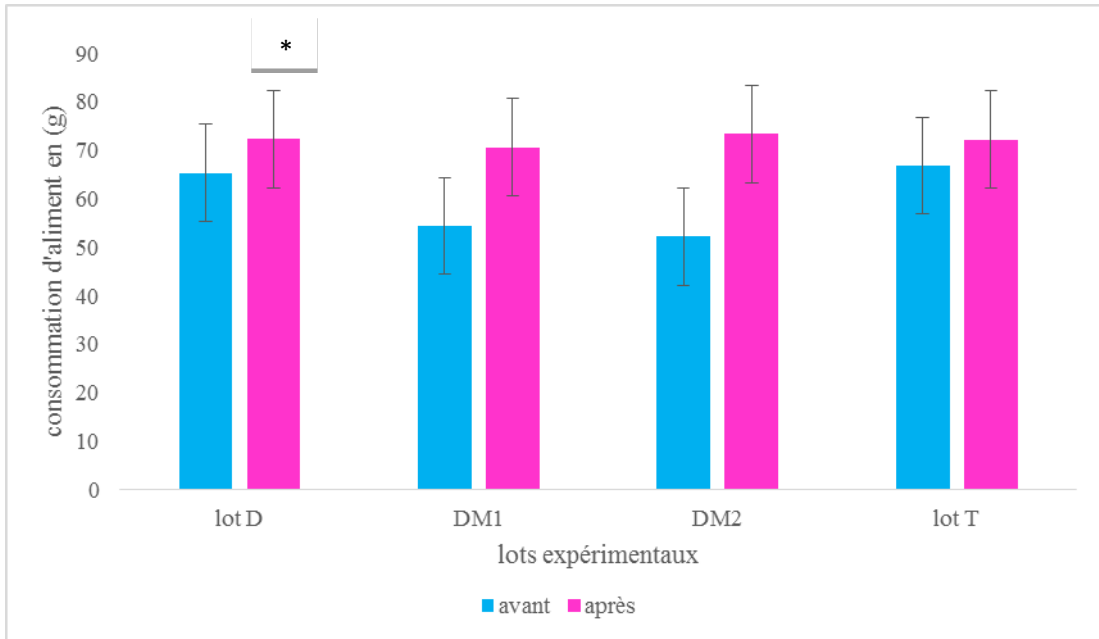


Figure 21 : aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines

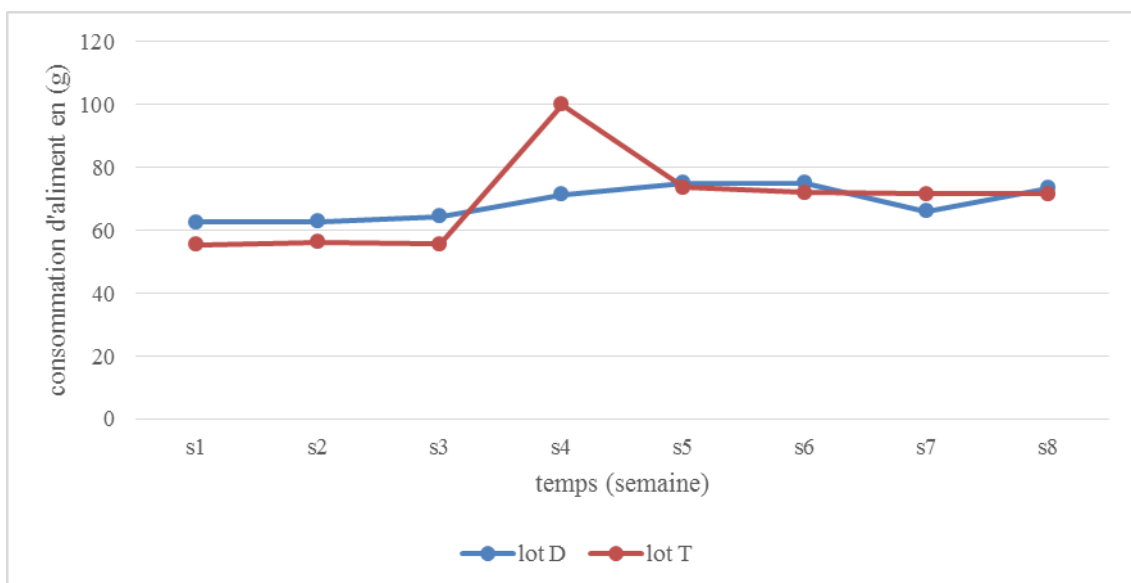
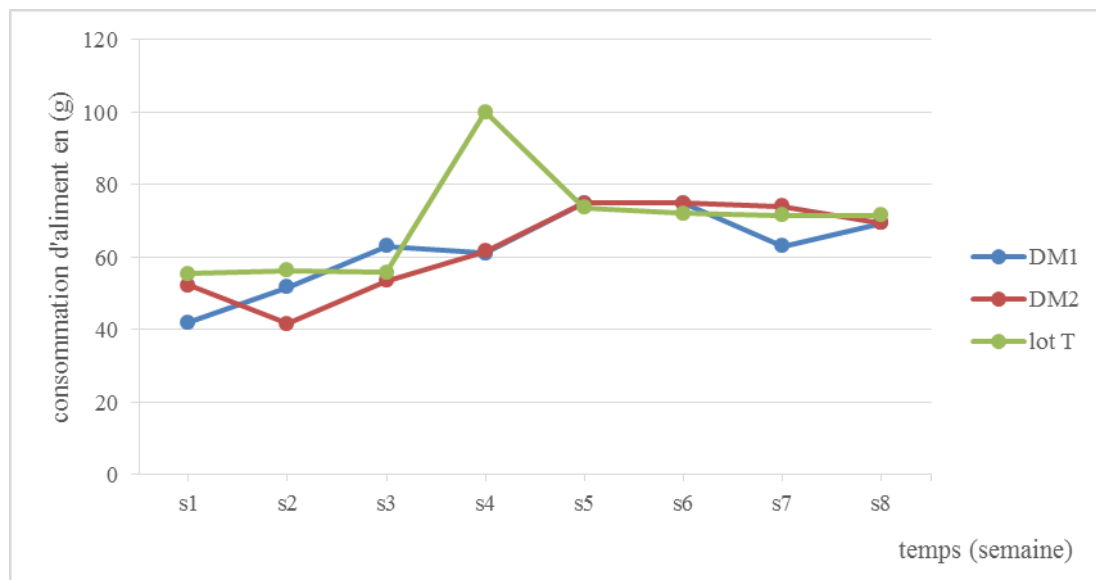


Figure 22 : aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D) et les rats témoins (T) durant 08 semaines.

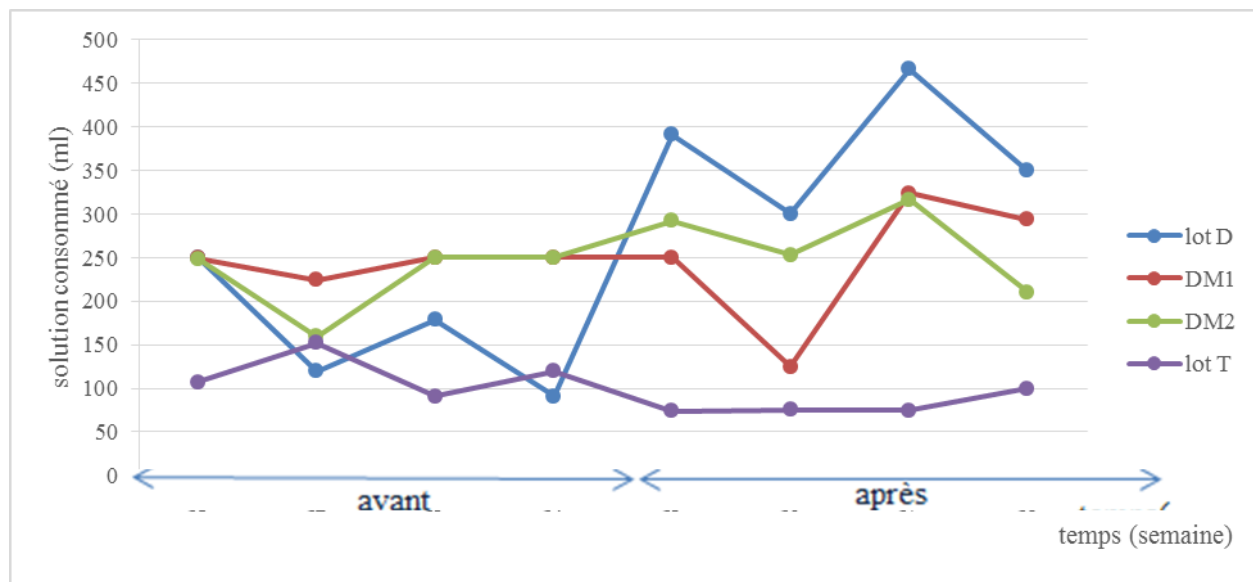




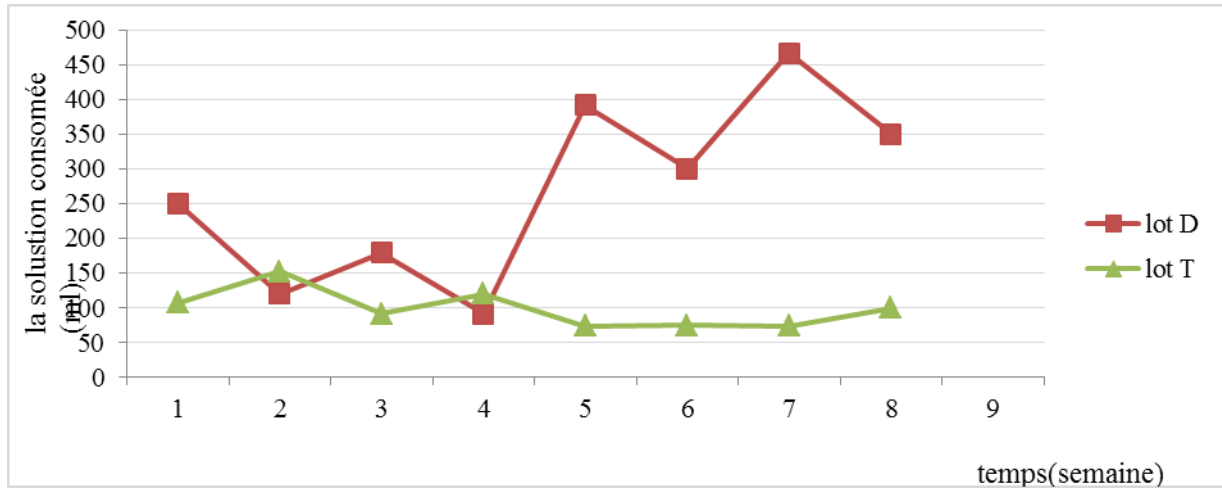
**Figure 23 :** aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$

### La solution consommée avant et après l'induction du diabète :

L'analyse des résultats au cours de notre expérimentation a révélé que la quantité de la solution consommée par les rats entre la 1<sup>ère</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine ne dépasse pas les 250ml, contrairement à la période qui suit ou elle affiche une augmentation de consommation chez tous les lots expérimentaux, (figure 24,25).

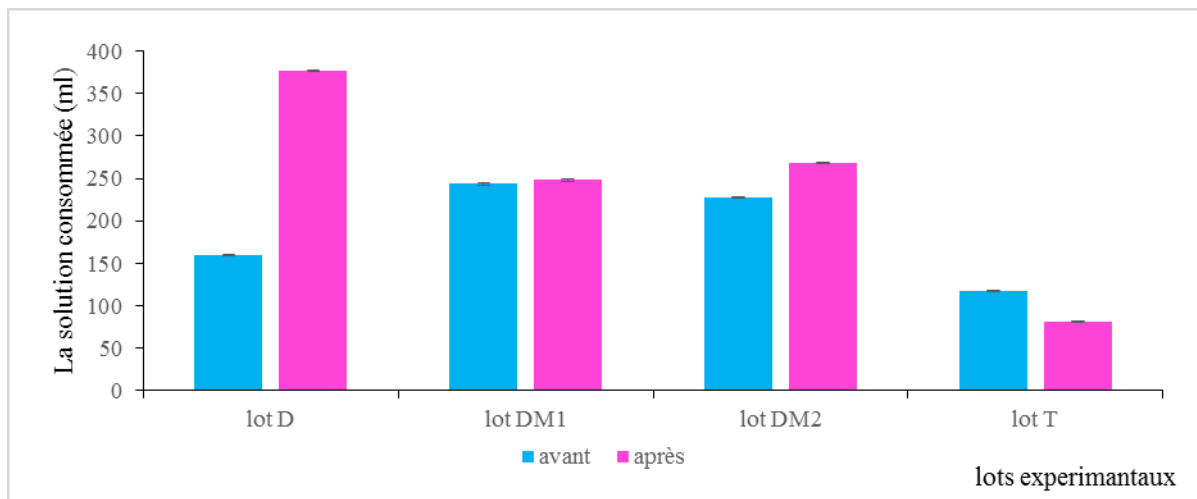


**Figure 24 :** la solutions consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines.



**Figure 25 :** la solution consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D) et les rats témoins (T) durant 08 semaines.

Les résultats obtenus de la mesure quotidienne de la consommation d'eau avant et après l'induction du diabète nous ont permis de noter que durant la période précédente (l'induction du diabète), la consommation d'eau chez les rats diabétiques traités par le miel (lot DM1, lot DM2) est plus importante que chez les rats diabétiques (D) et les rats témoins (T) et augmente légèrement après l'induction du diabète chez les rats diabétiques traités par le miel (DM1) ( $243.6 \text{ ml} \pm 10.91 \text{ ml}$  à  $248.1 \text{ ml} \pm 75.77 \text{ ml}$ ), et (DM2) ( $227.17 \text{ ml} \pm 38.95 \text{ ml}$  à  $267.93 \pm 53.19 \text{ ml}$ ). On a aussi constaté une nette augmentation de la consommation d'eau chez les rats diabétiques (D) ( $159.98 \text{ ml} \pm 60.82 \text{ ml}$  à  $376.79 \text{ ml} \pm 97.34 \text{ ml}$ ) par rapport aux rats témoins (T) qui diminuent légèrement de ( $117.56 \text{ ml} \pm 22.46 \text{ ml}$  à  $80.81 \text{ ml} \pm 11.08 \text{ ml}$ ), (figure 26).



**Figure 26 :** la solution consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00$ , p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$

### Le taux de glycémie avant et après l'induction du diabète :

Les prises de la glycémie d'une manière régulière durant toute la période de l'expérimentation montre une constante de la glycémie qui s'approche du  $1 \text{ g/l}$  durant les 4 premières semaines

Cependant entre la semaine 04 et la semaine 05 nous soulignons un pic d'hyperglycémie qui atteint les 6g/l contrairement aux rats témoins dont le taux de glucose qui n'augmente pas jusqu'au dénouement de l'expérimentation, (figure 22, 23, 24).

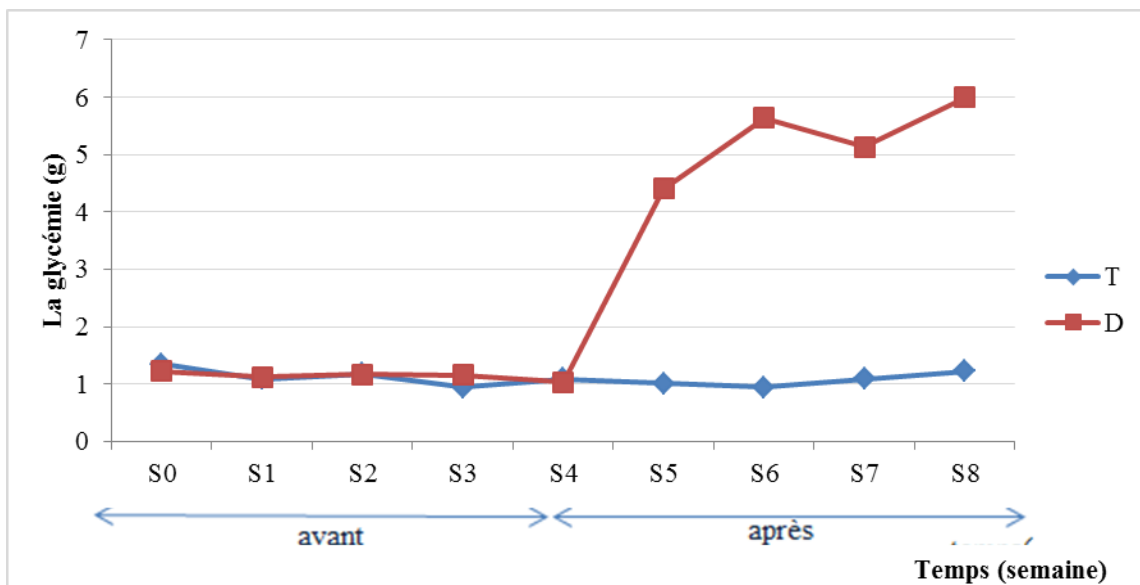


Figure 27 : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), et les rats témoins (T) durant 08 semaines

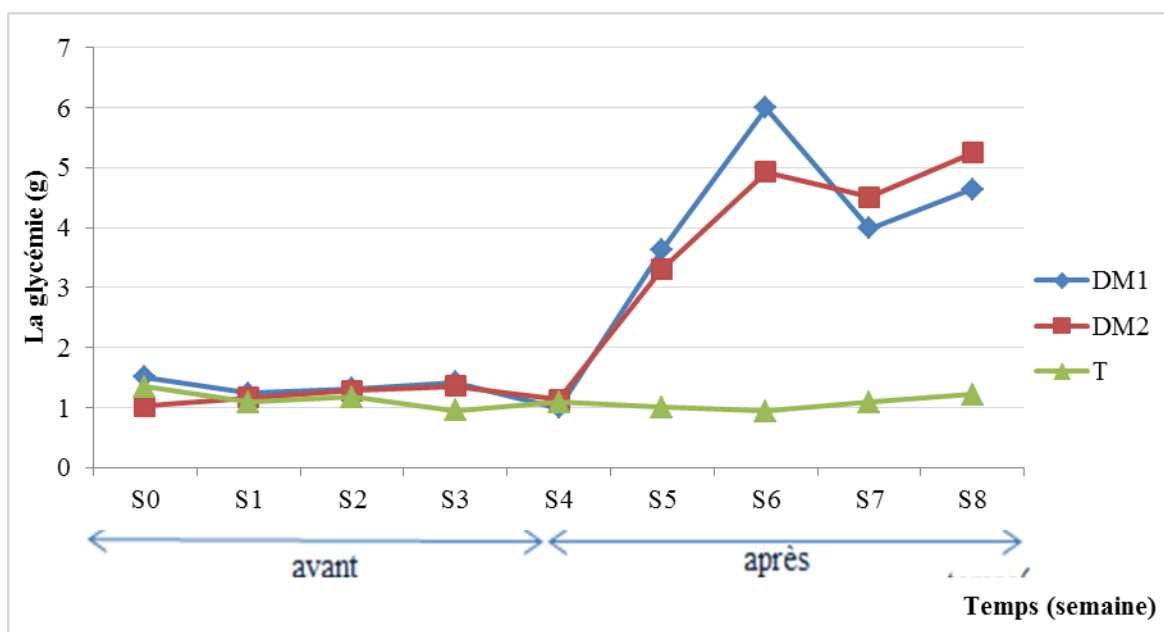
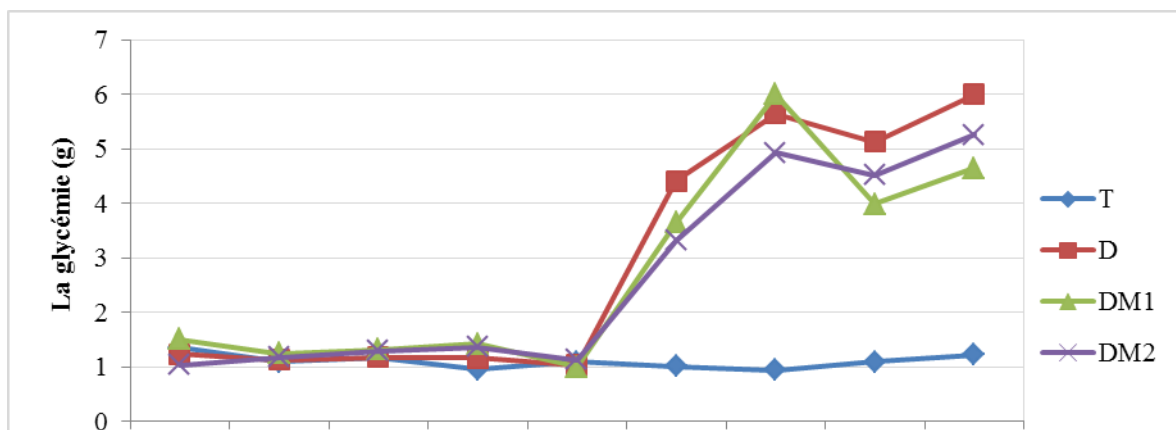
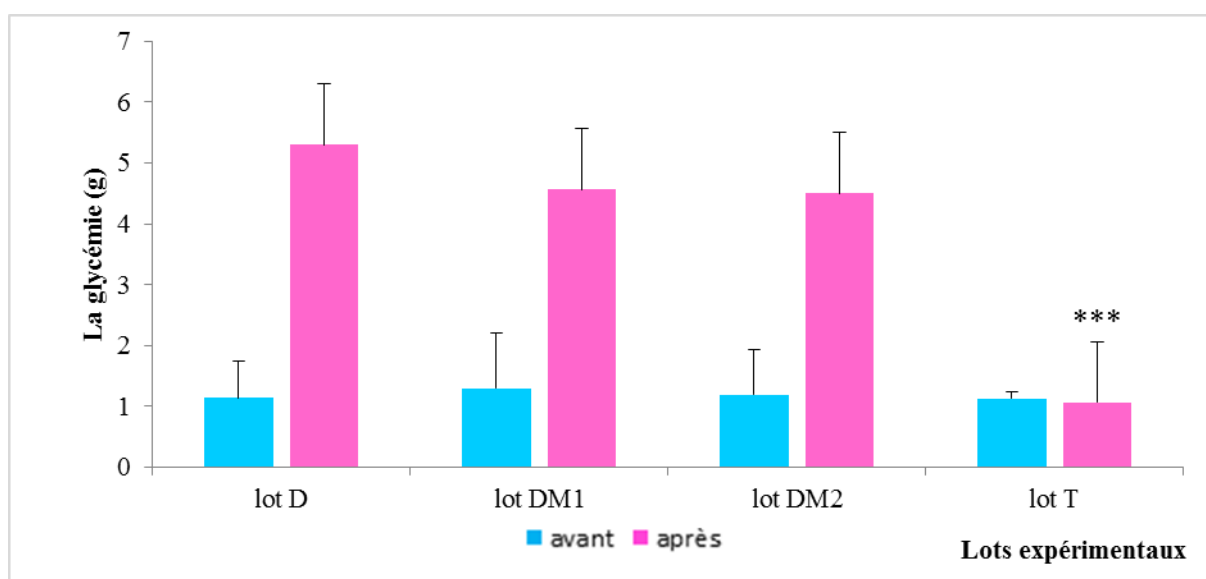


Figure 28 : le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) par rapport aux rats témoins durant 08 semaines



**Figure 29** : le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), les rats diabétiques (D), et les rats témoins (T) durant 08 semaines.

On note qu'avant l'induction du diabète le taux de glycémie reste stable chez tous les rats des lots expérimentaux. Tout fois après l'induction du diabète on remarque une augmentation considérable chez les rats diabétiques (D) ( $1.02 \pm 0.14$  g/l à  $4.41 \pm 0.947$  g/l), et une augmentation modéré chez les rats diabétiques traité par le miel ne dépassant pas les ( $4.5 \pm 0.73$  g/l) chez les DM2, et ne dépassant pas les ( $4.6 \pm 0.90$  g/l) chez les DM1. Toute fois la glycémie reste stable chez les rats témoins (T) ( $0.81 \pm 0.06$  g/l à  $0.01 \pm 0.03$  g/l), une valeur hautement significative par rapport aux rats diabétiques (D), (figure 25).



**Figure 30** : le taux de glucose moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.001$ .

### Etude histologique du 1<sup>er</sup> groupe :

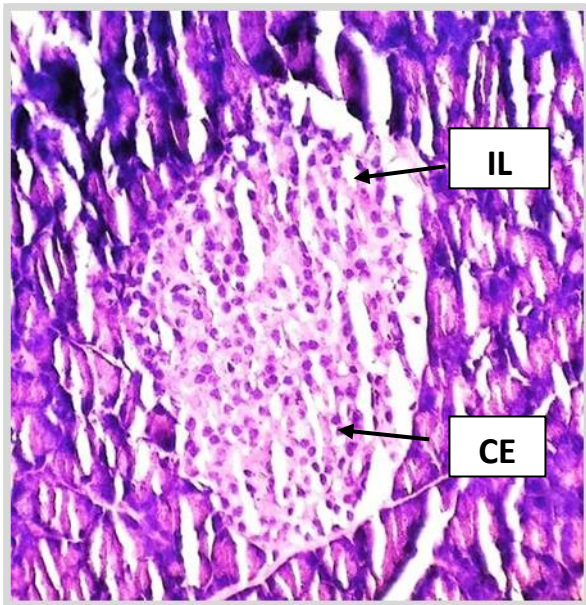
#### Histologie du tissu pancréatique :

L'examen microscopique du pancréas nous a permis de remarqué une réduction du nombre d'îlots de Langerhans, que certaines des îlots de Langerhans chez les rats diabétiques traités par le miel (DM<sub>2</sub>) sont aussi saines que celles des rats témoins (de taille normale, aspect architectural normal, parenchyme tissulaire endocrinien dans la limite histologique normale) alors que d'autre sont aussi nécrosés que les îlots observer autant chez les rats diabétiques (D) que les rats diabétiques

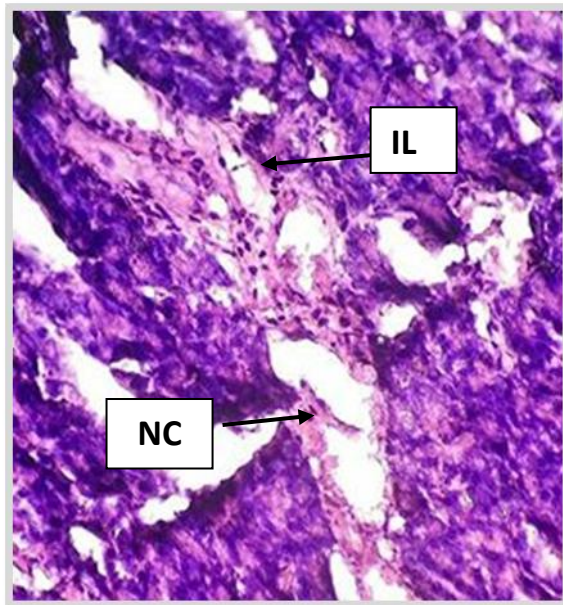
traités par le miel (DM<sub>1</sub>) ou on peut percevoir des ilots de Langerhans complètement atrophiés, endommagés et altérés, (figure 26).

Témoin

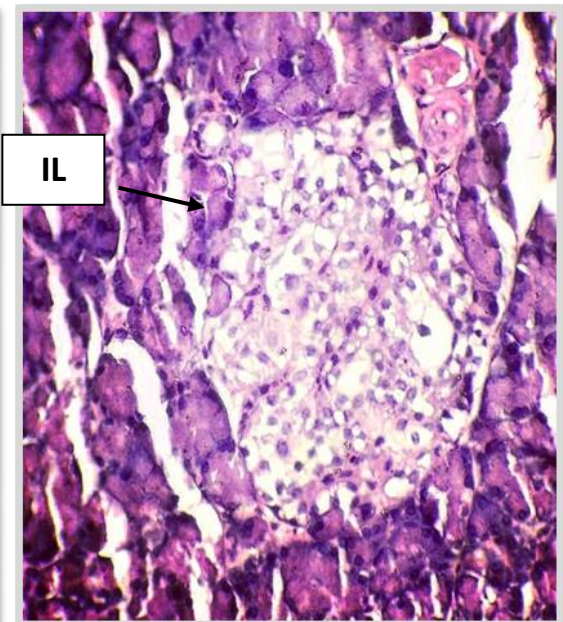
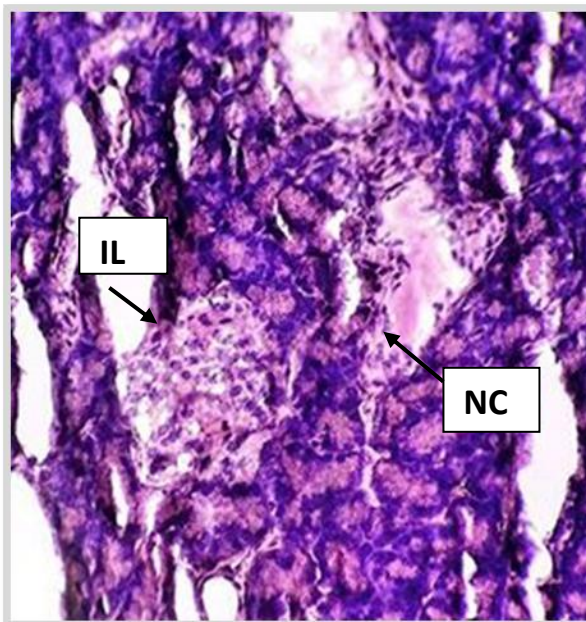
Diabétique



DM1



DM2



**Figure 31** : Coupes histologiques du tissu du pancréas chez les rats témoins (T), les rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) . (coloration par hématoxyline + éosine ) (X40).

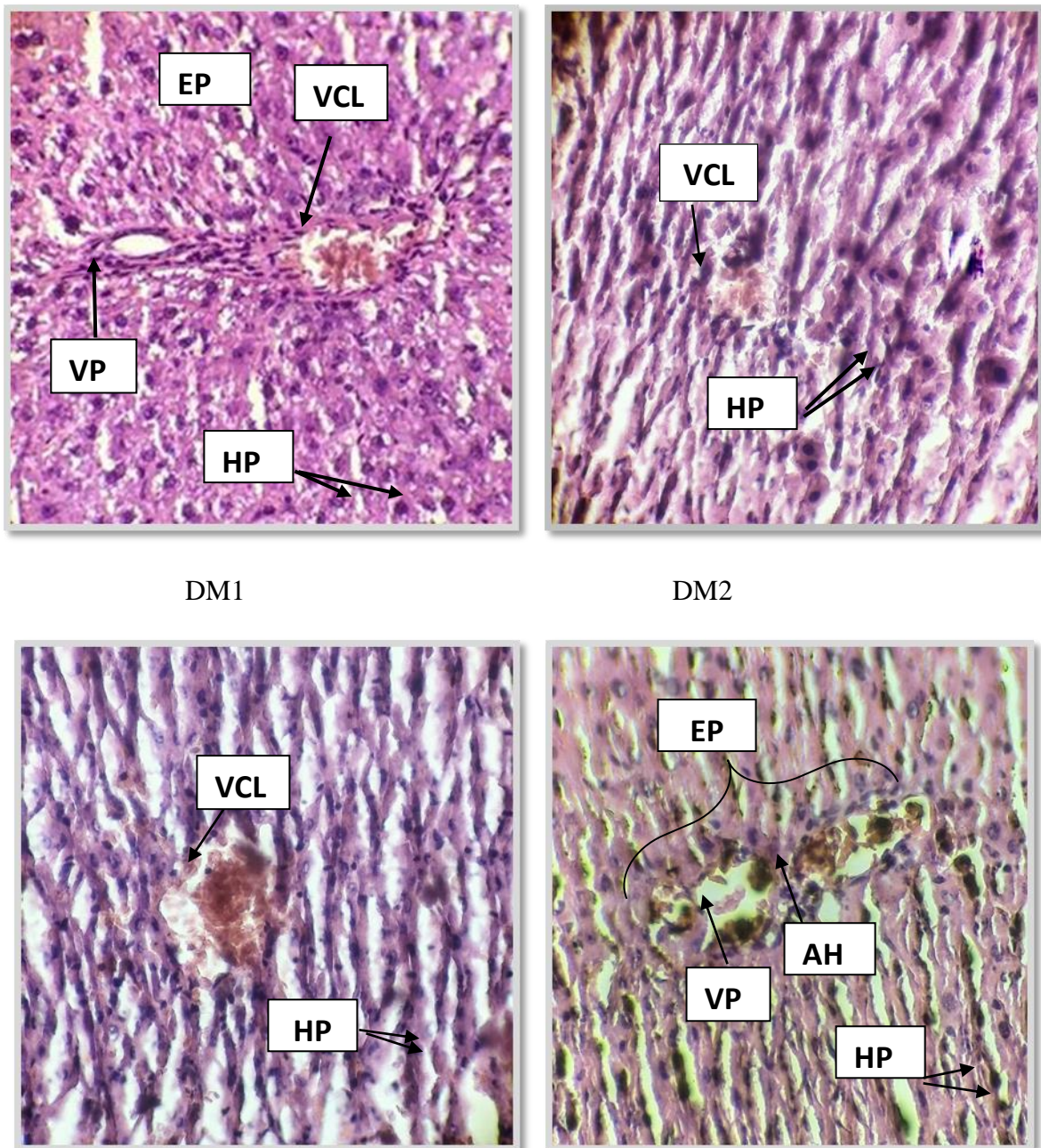
IL : ilots de Langerhans. CE : cellule endocrine NC : nécrose cellulaire

### Histologie du tissu hépatique :

L'histologie du tissu hépatique nous a permis d'observer que la structure hépatique est saine , des hépatocytes normaux avec absence de dépôt de sels biliaries ou de lipides et sans destruction architecturale , de plus aucun signe d'inflammation portale ou péri portale ( hépatite ) n'a été et ceci chez tous les lots expérimentaux ( T , D,  $DM_1$ ,  $DM_2$  ), (figure 27).

Témoin

Diabétique



DM1

DM2

**Figure 32** : coupes histologique du tissu hépatique chez les rats témoins (T) , rats diabétiques (D) , les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) . (Coloration par hématoxyline + éosine) (X40).

VCL : veine centre lobulaire. VP : veine porte EP : espace porte, HP : hépatocyte, AH : artère hépatique

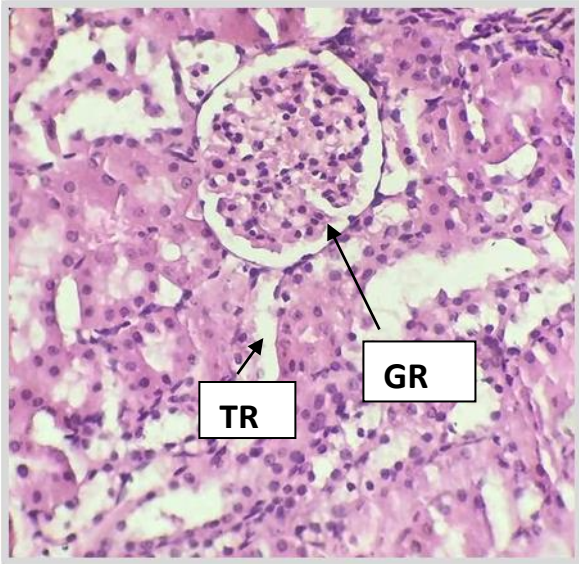
### Histologie du tissu rénale :

L'examen microscopique des lots d'expérimentation est identique et montre un parenchyme rénal normal, sans atteinte des glomérules, ni des tubules rénaux et sans nécrose tissulaire, de plus nous notons l'absence de signes histologique de néphropathie diabétique, notamment absence de glomérulosclérose et de micro angiopathie diabétique, (figure 28)



Témoïn

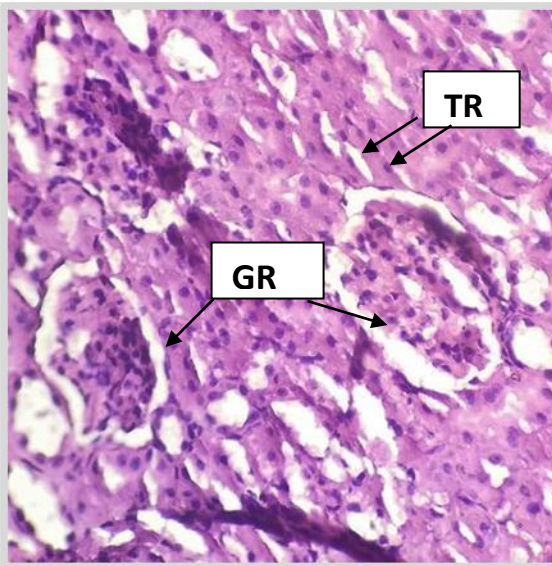
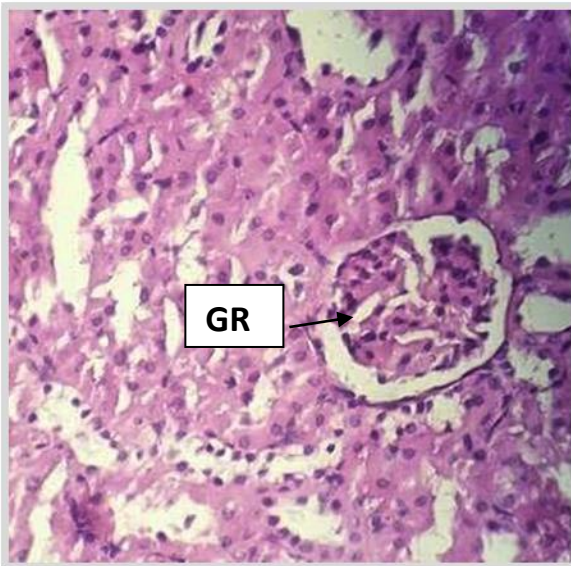
Diabétique



DM1



DM2



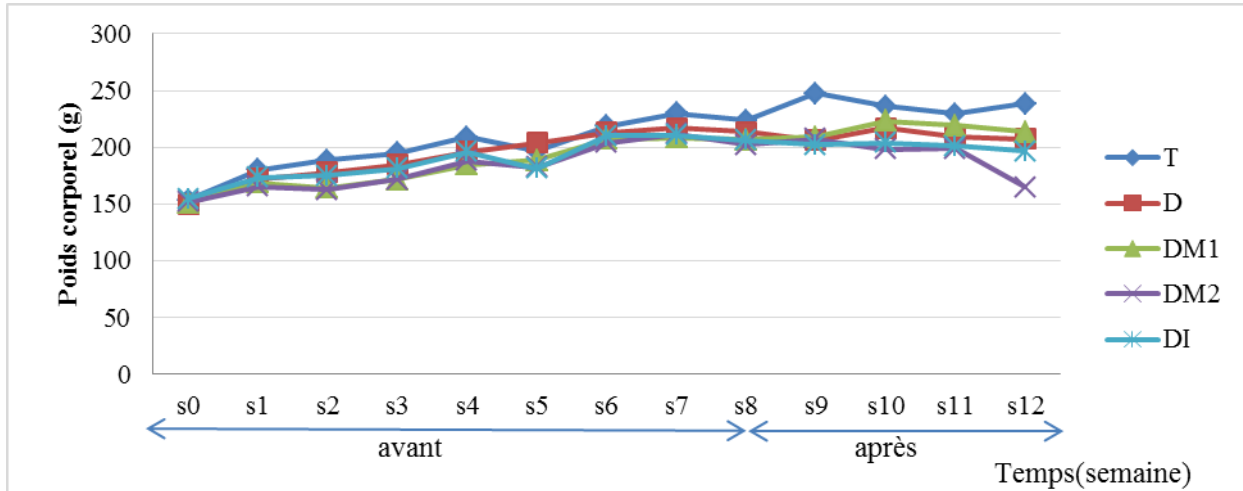
**Figure 33** : coupes histologiques du tissu rénal chez les rats témoins (T) , rats diabétiques (D) , les rats diabétiques traités par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) . (Coloration par hématoxyline + éosine) (X40).

GR : glomérules rénaux, TR : tubules rénaux

## Groupe 2 :

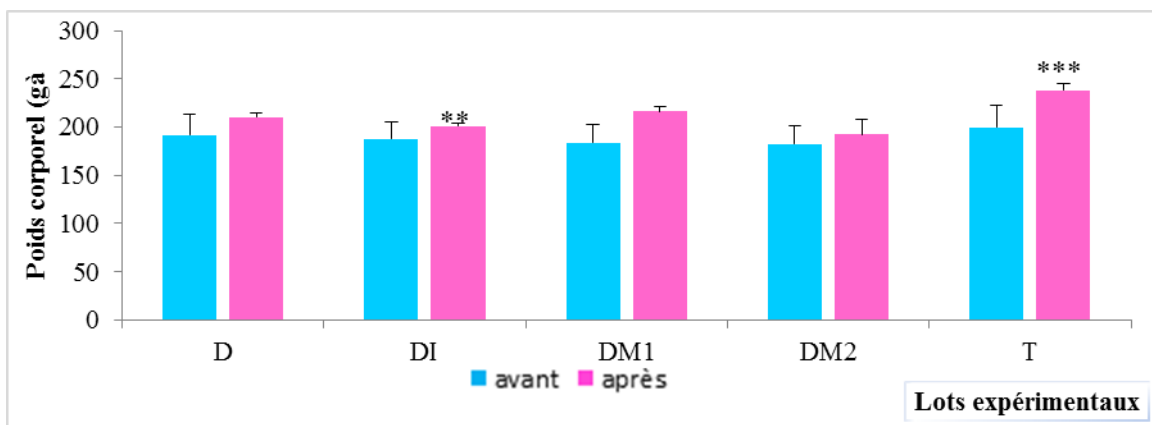
### L'évolution pondérale du 2<sup>ème</sup> groupe avant et après l'induction du diabète :

L'analyse de l'évolution pondérale tous au long de l'expérimentation chez tous les rats des lots expérimentaux avant et après l'induction du diabète nous a permis de constater une prise de poids remarquable chez tous les lots expérimentaux, (figure 29).



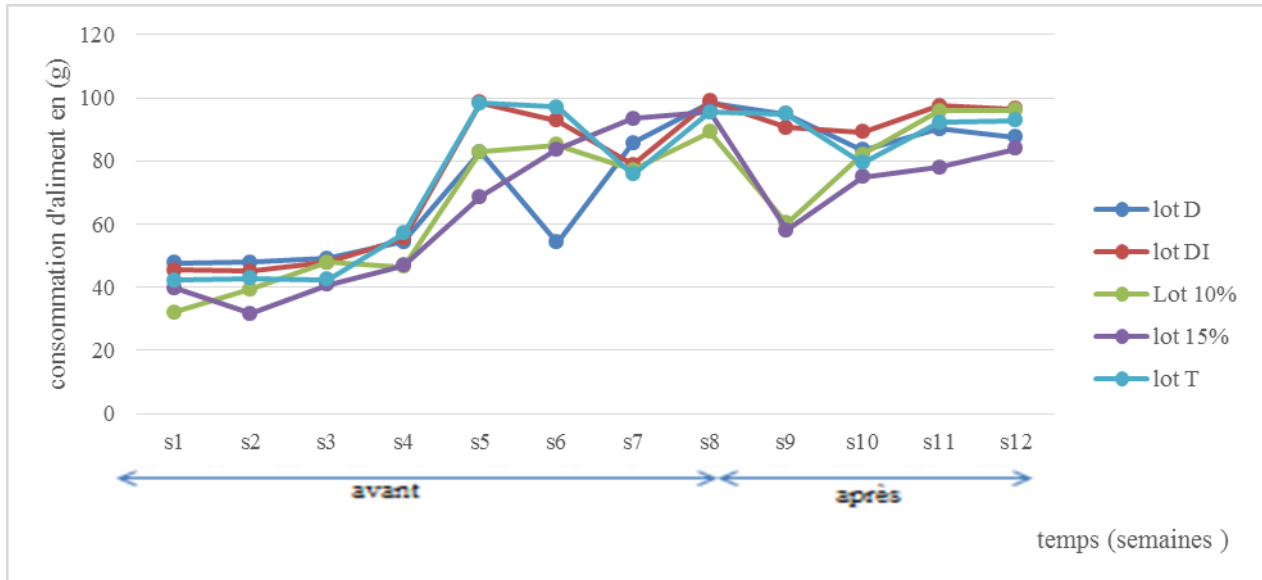
**Figure 34 :** évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 12 semaines.

L'évolution pondérale du groupe B a montré une augmentation du poids corporel chez tous les rats entre les périodes avant et après l'induction du diabète ; chez les rats témoins (T) ( $199.51 \text{ g} \pm 22.63 \text{ g}$  à  $237.91 \text{ g} \pm 6.54 \text{ g}$ ) une augmentation hautement significatif comparativement aux rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par l'insuline (DI) ( $187.55 \text{ g} \pm 18.28 \text{ g}$  à  $200.89 \text{ g} \pm 2.76 \text{ g}$ ) très significatif comparativement aux rats diabétiques (D) ( $191.96 \text{ g} \pm 21.23 \text{ g}$  à  $209.93 \text{ g} \pm 4.08 \text{ g}$ ), (figure 30)

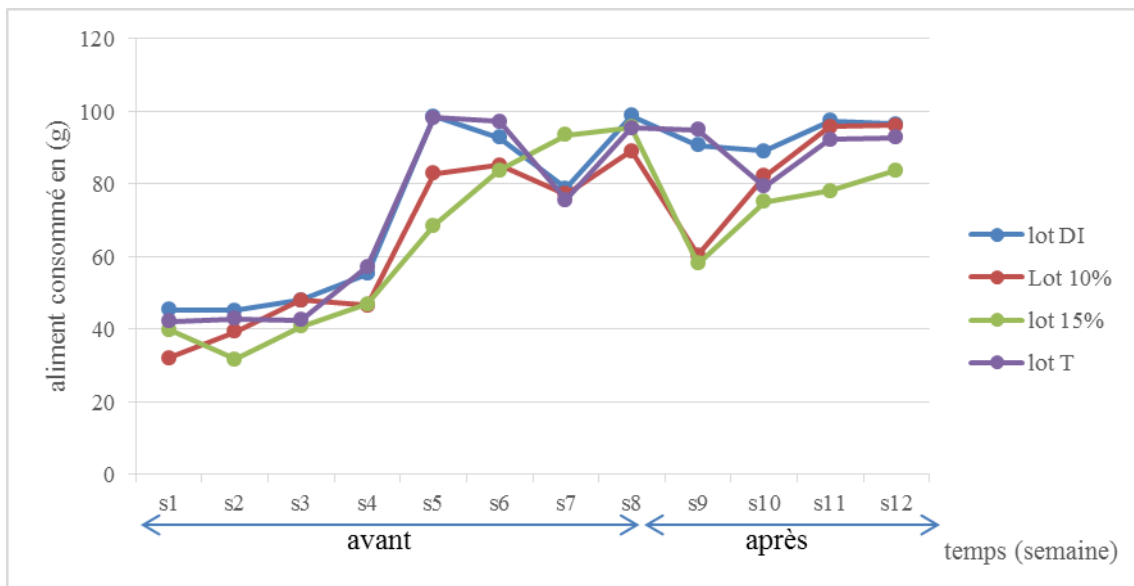


**Figure 35 :** évolution pondérale avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.001$ , p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.0$

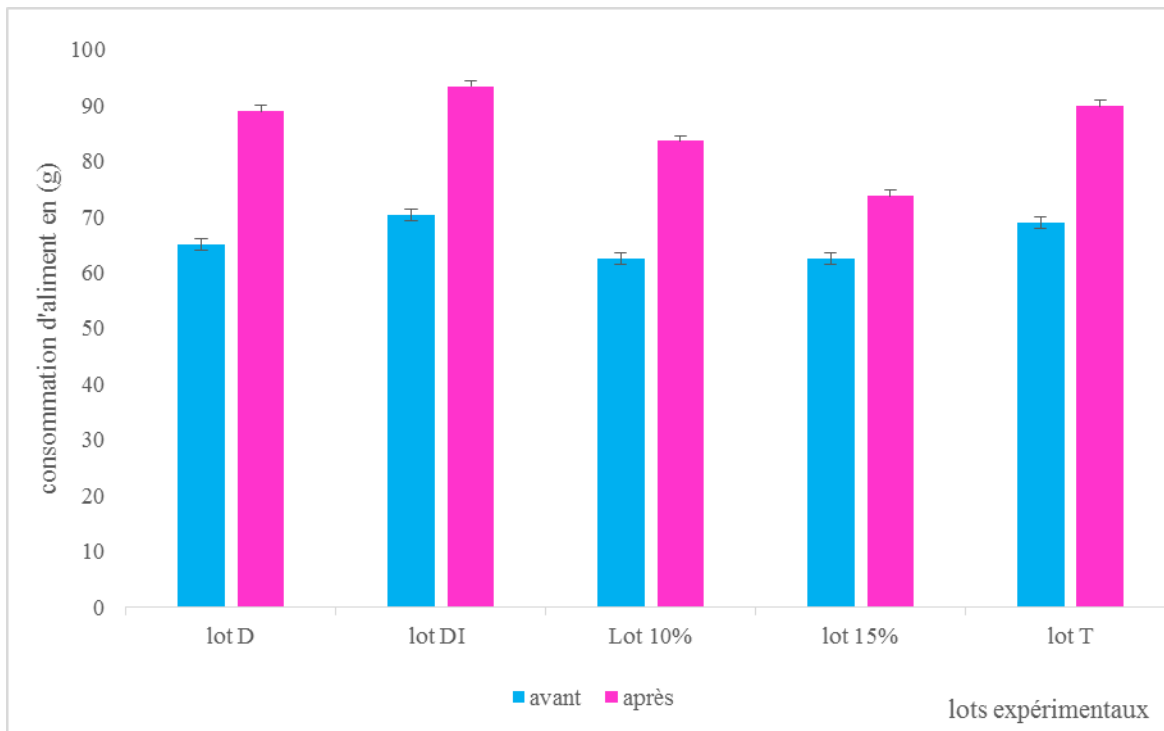
### La consommation d'aliment avant et après l'induction du diabète :



**Figure 36** : aliment consommé avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI),diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) durant 12 semaines



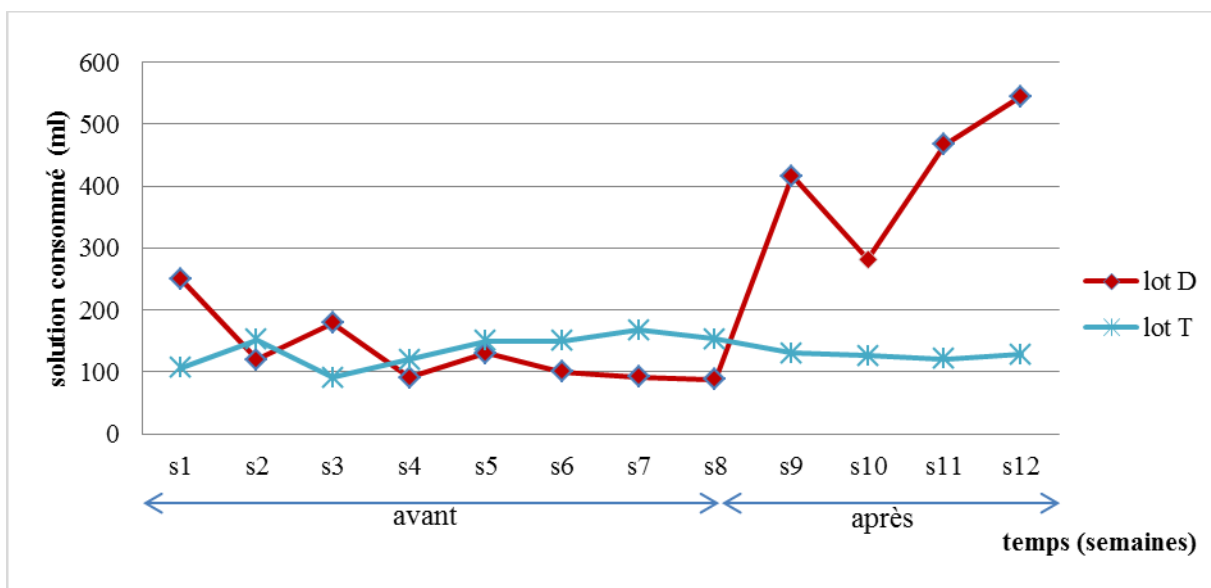
**Figure 34** : aliment consommé chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI),diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2 par rapport aux rats témoins (T) durant 12 semaines



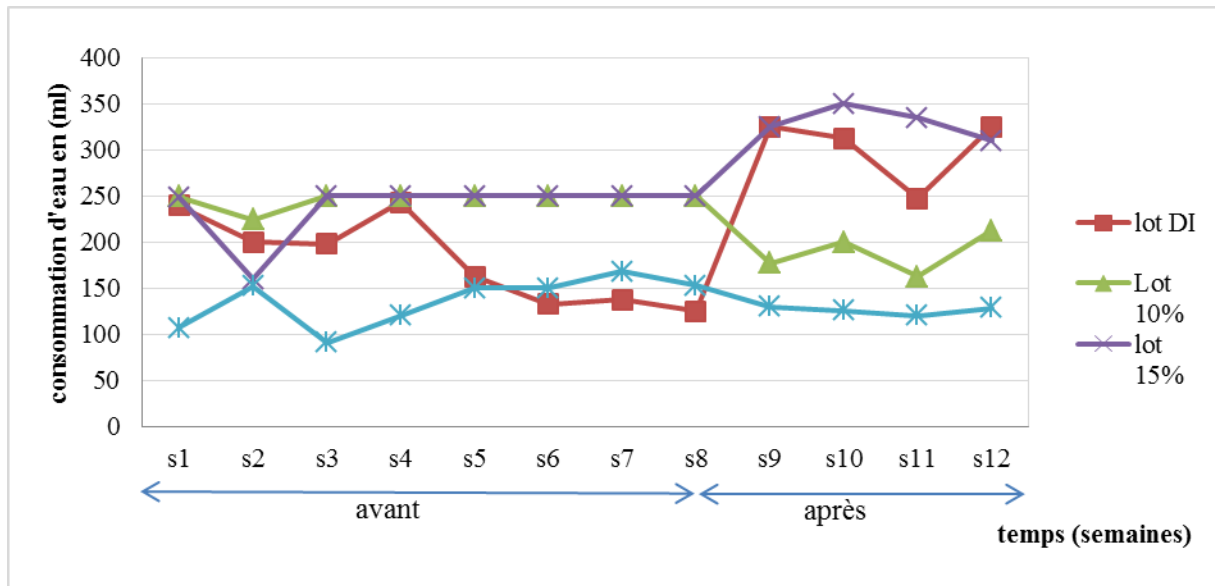
**Figure 35:** aliment consommé moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$

**La consommation d'eau du groupe 2 avant et après l'induction du diabète :**

l'analyse des résultats au cours de notre expérimentation a révélé que la quantité de la solution consommée par les animaux entre la 1ere et la 4eme semaine ne dépasse pas les 250ml , contrairement a la période qui suit ou elle affiche une augmentation de consommation chez tous les lots expérimentaux, (figure33, 34).



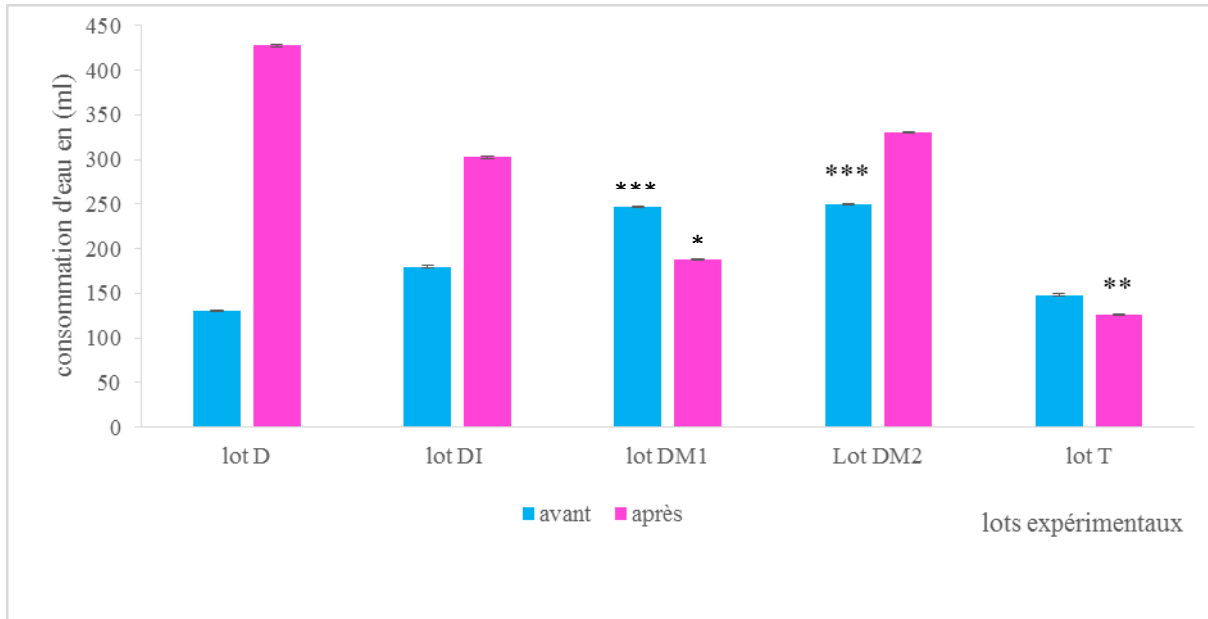
**Figure 36:** La consommation d'eau avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) durant 12 semaines



**Figure 37 :** La consommation d'eau avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) par rapport aux rats témoins (T) durant 12 semaines

L'analyse des résultats au cours de notre expérimentation a révélé que la consommation d'eau chez les rats diabétiques traités par le miel (DM1 et DM2) est supérieure à la quantité d'eau consommée par les rats non traité par le miel, une différence hautement significative comparativement aux rats diabétiques (D). On note aussi une nette augmentation de la quantité d'eau consommé chez tous les rats après l'induction du diabète ; les rats diabétiques (D) ( $131.13\text{ml} \pm 21.03\text{ml}$  à  $427.495\text{ ml} \pm 95.82\text{ ml}$ ), les rats diabétiques traités par le miel (DM2) ( $250\text{ml} \pm 0$  à  $330\text{ ml} \pm 14.57\text{ ml}$ ), les rats diabétiques traités par l'insuline (DI) ( $179.81\text{ ml} \pm 44.28\text{ ml}$  à  $302.5\text{ ml} \pm 32.16\text{ml}$ ), sauf les rats diabétiques traités par le miel (DM1) qui diminuent légèrement ( $246.8\text{ml} \pm 8.35\text{ ml}$  à  $188.125\text{ml} \pm 19.39\text{ ml}$ ) une différence significatif comparativement aux rats diabétiques (D).

Et les rats témoins (T) qui diminuent aussi de manière très significative comparativement aux rats diabétiques, (figure 35).

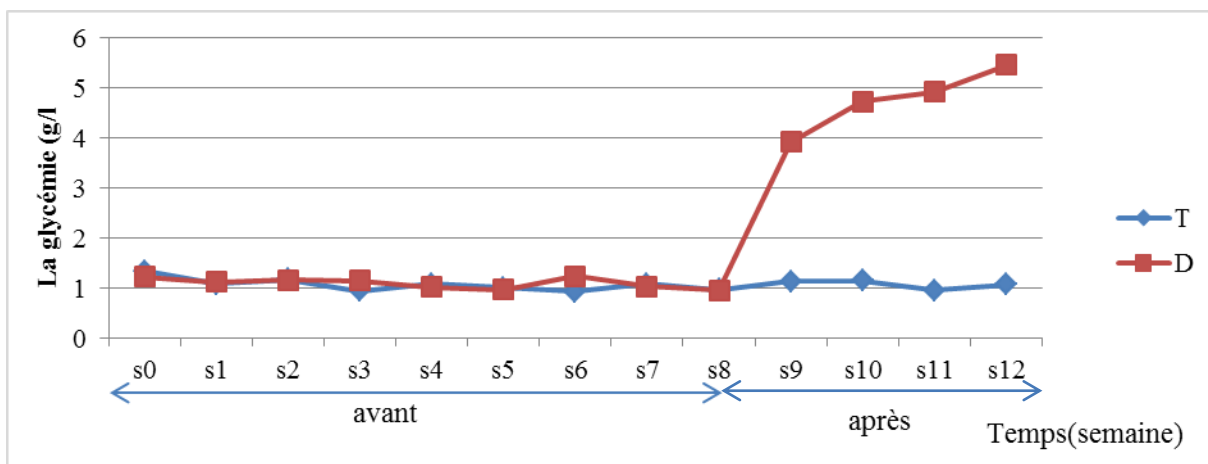


**Figure 38 :** la solution consommée moyenne avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00,1$  p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$

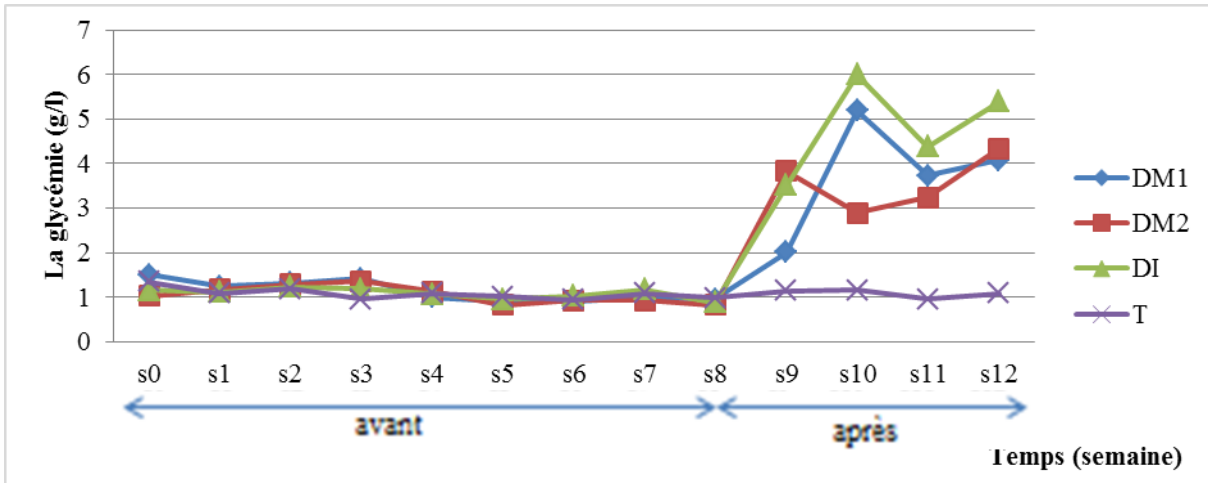
### Le taux de glycémie avant et après l'induction du diabète :

Les prises de la glycémie d'une manière régulière durant toute la période de l'expérimentation montre une constante de la glycémie qui s'approche du 1g/l durant les 4 premières semaines

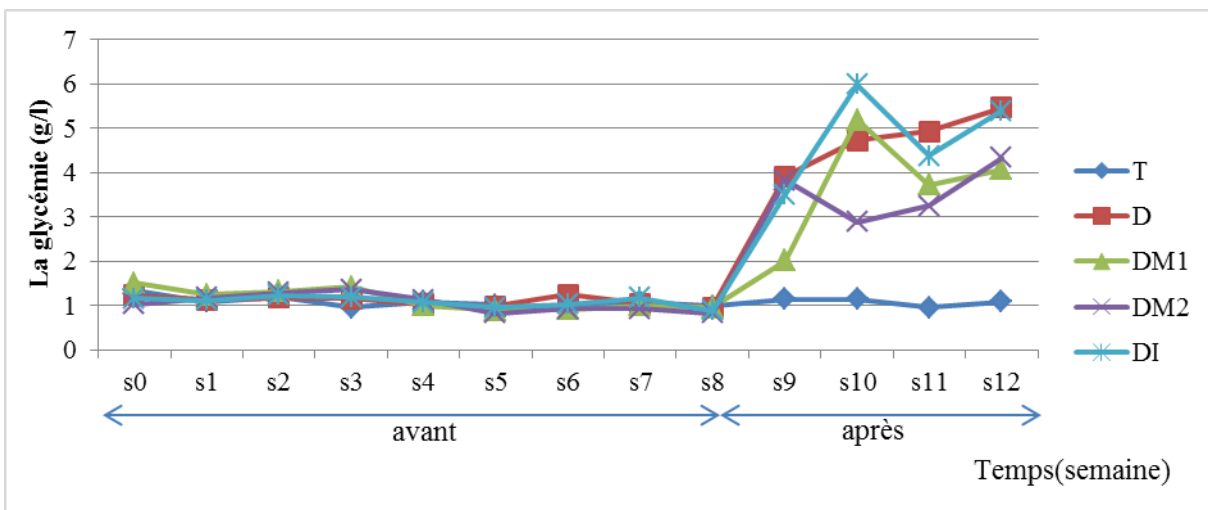
Cependant entre la semaine 04 et la semaine 05 nous soulignons un pic d'hyperglycémie qui atteint les 6g/l contrairement aux rats témoins dont le taux de glucose qui n'augmente pas jusqu'au dénouement de l'expérimentation, (figure 36, 37, 38).



**Figure 39 :** Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), et les rats témoins (T) durant 12 semaines



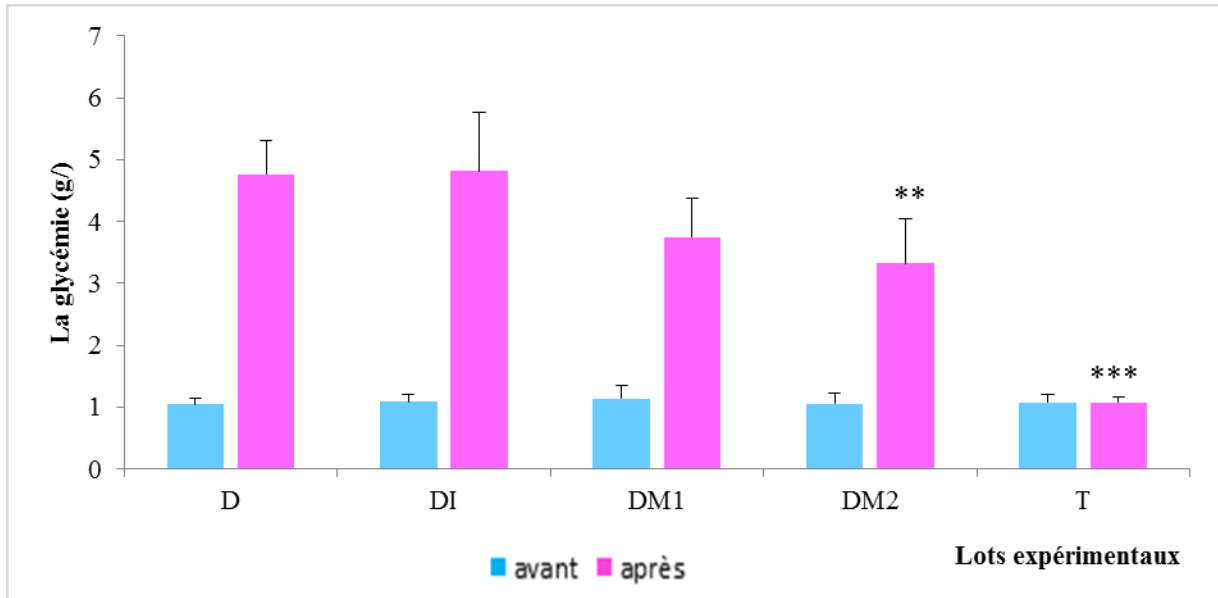
**Figure 40** : le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2) par rapport aux rats témoins durant 12 semaines



**Figure 41** : le taux de glucose moyen après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T).

On note qu'avant l'induction du diabète le taux de glycémie reste stable chez tous les rats des lots expérimentaux. Tout fois après l'induction du diabète on remarque une augmentation considérable chez les rats diabétiques (D) , ainsi que chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI) , une augmentation modéré chez les rats diabétiques traités par le miel (DM1) ( $4.16 \pm 0.615$  g/l) , DM2 ( $3.65 \pm 0.718$  g/l) une augmentation très significative comparativement au rats diabétiques (D), et il reste toujours stable chez les rats témoins ( T) ( $1.08 \pm 0.07$ ), (figure 39).





**Figure 42:** le taux de glucose moyen avant et après l'induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T), p value  $\leq 0.00$ , p value  $\leq 0.01$ , p value  $\leq 0.05$

## Etude histologique :

### Histologie du tissu Pancréatique

Nous observons que les ilots de Langerhans sont de taille normale, d'un aspect architectural normal, et d'un parenchyme tissulaire endocrinien dans la limite histologique normale chez les rats diabétiques traités par le miel à 15% ( $DM_2$ ) comparables aux ceux observés chez les rats témoins (T), mais ils sont moins nombreux.

Alors que chez les rats diabétiques traités par le miel à 10% ( $DM_1$ ) et les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), les ilots de Langerhans sont aussi endommagés atrophiques et altérés que ceux trouvés chez les rats diabétiques (D), avec une fibrose observée, (figure 40).



### Histologie du tissu hépatique :

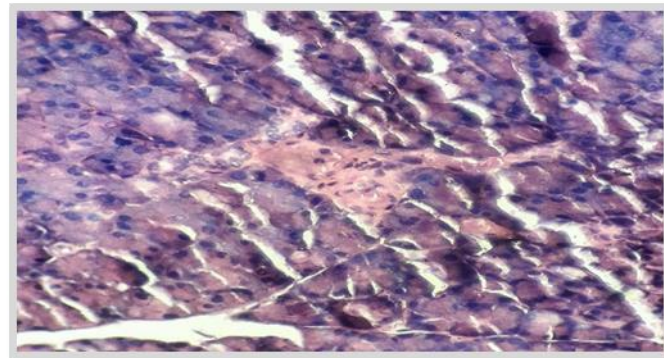
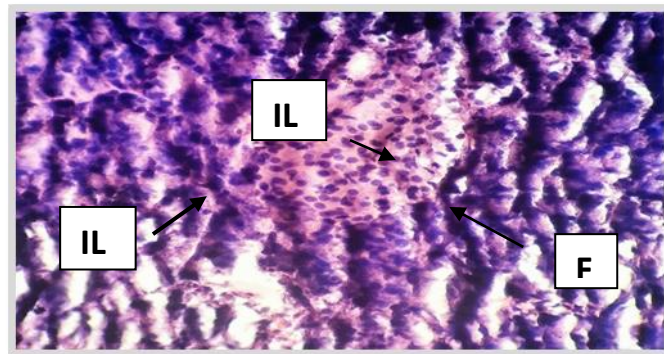
L'observation microscopique des tissus hépatiques a montré un aspect similaire à celui du témoin, hépatocytes normaux, pas de destruction architecturale chez les rats diabétiques traités par le miel à 10% ( $DM_1$ ) et à 15% ( $DM_2$ ), chez les rats diabétiques (D), et chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), (figure 41).

### Histologie du tissu rénal :

La coupe histologique du tissu rénal montre un parenchyme rénal normal, sans atteinte des glomérules, ni des tubules rénaux et sans nécrose tissulaire, de plus nous notons l'absence de signes histologique de néphropathie diabétique, notamment absence de glomérulosclérose et de microangiopathie diabétique, (figure 42).

Témoin

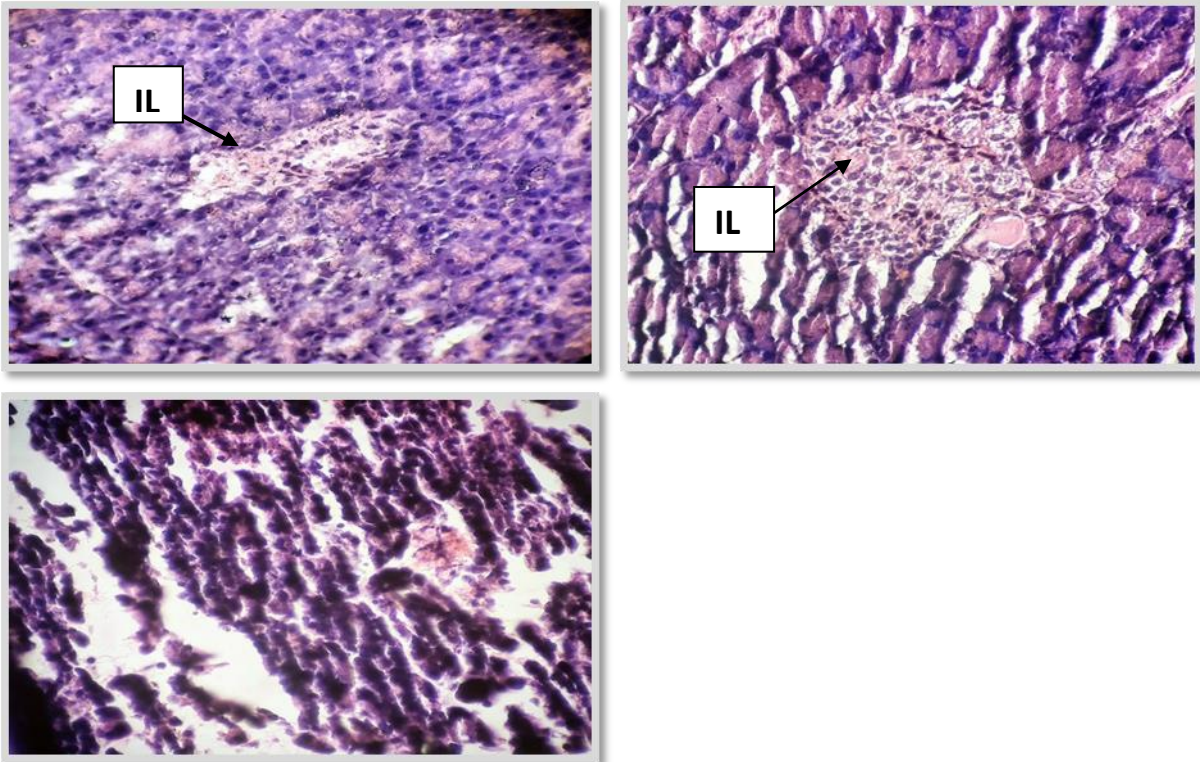
diabétique



DM1

DM2

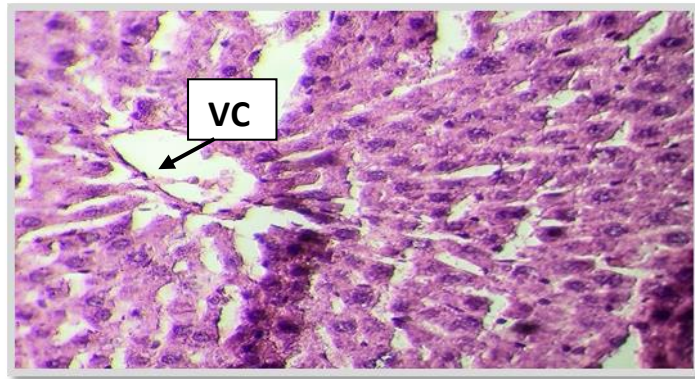
DI



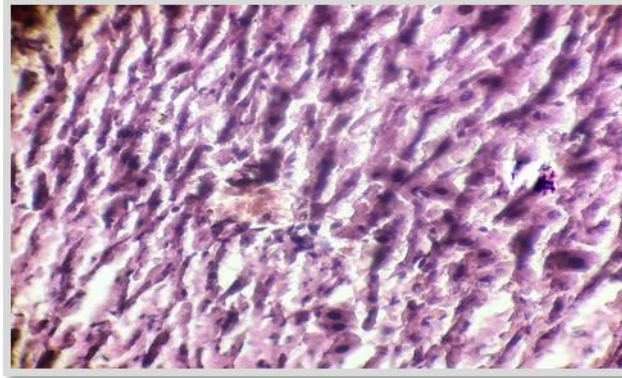
**Figure43** : Coupes histologiques du tissu du pancréas du groupe B chez les rats témoins (T), les rats diabétique (D), les rats diabétique traité par le miel a 10% (DM1), les rats diabétique traité par le miel a 15% (DM2) et les rats traité par l'insuline (DI). (Coloration par hématoxyline + éosine) (X40). IL : ilots de Langerhans. CE : cellule endocrine NC : nécrose cellulaire F : fibrose.

Témoin

Diabétique



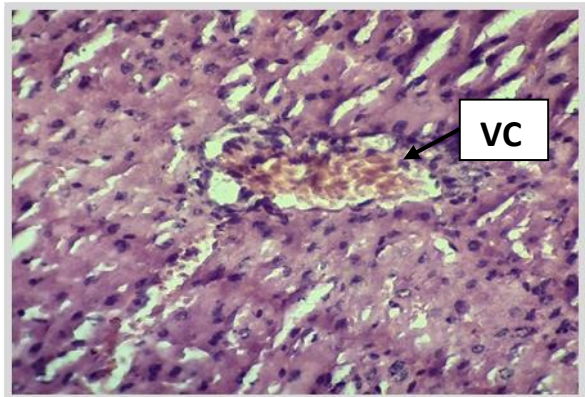
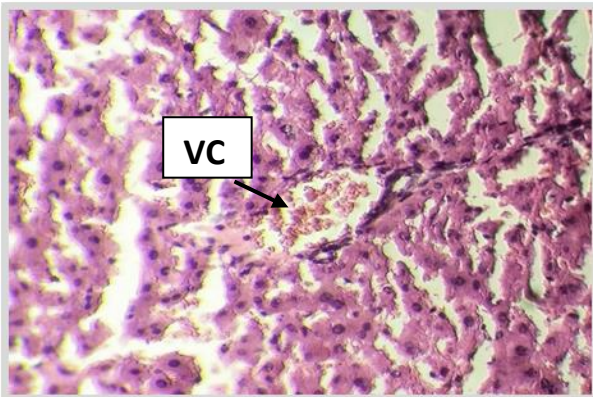
VC



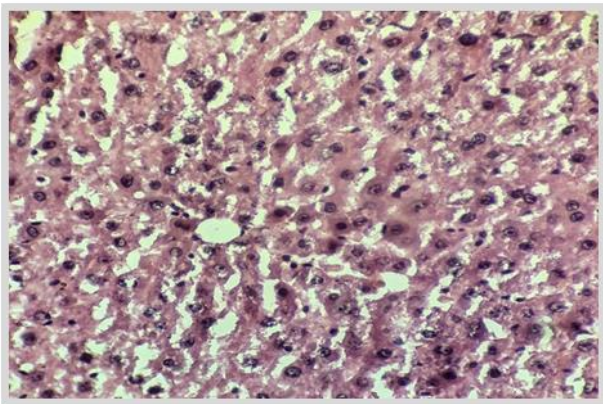
DM1

DM2

DI



VC

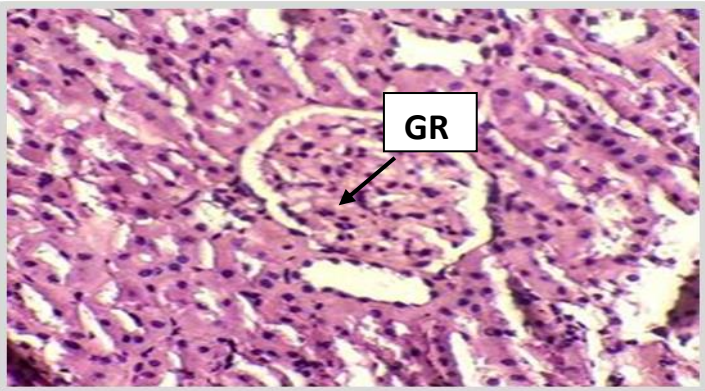


**Figure 44** : coupes histologique du tissu hépatique du groupe A chez les rats témoins (T) , rats diabétique (D) , les rats diabétique traité par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétique traité par le

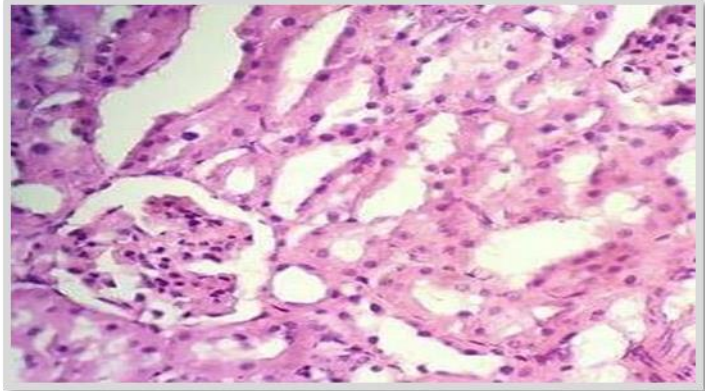
miel a 15% (DM2) . (Coloration par hématoxyline + éosine) (X40). VCL : veine centre lobulaire.  
VP : veine porte

Témoin

diabétique



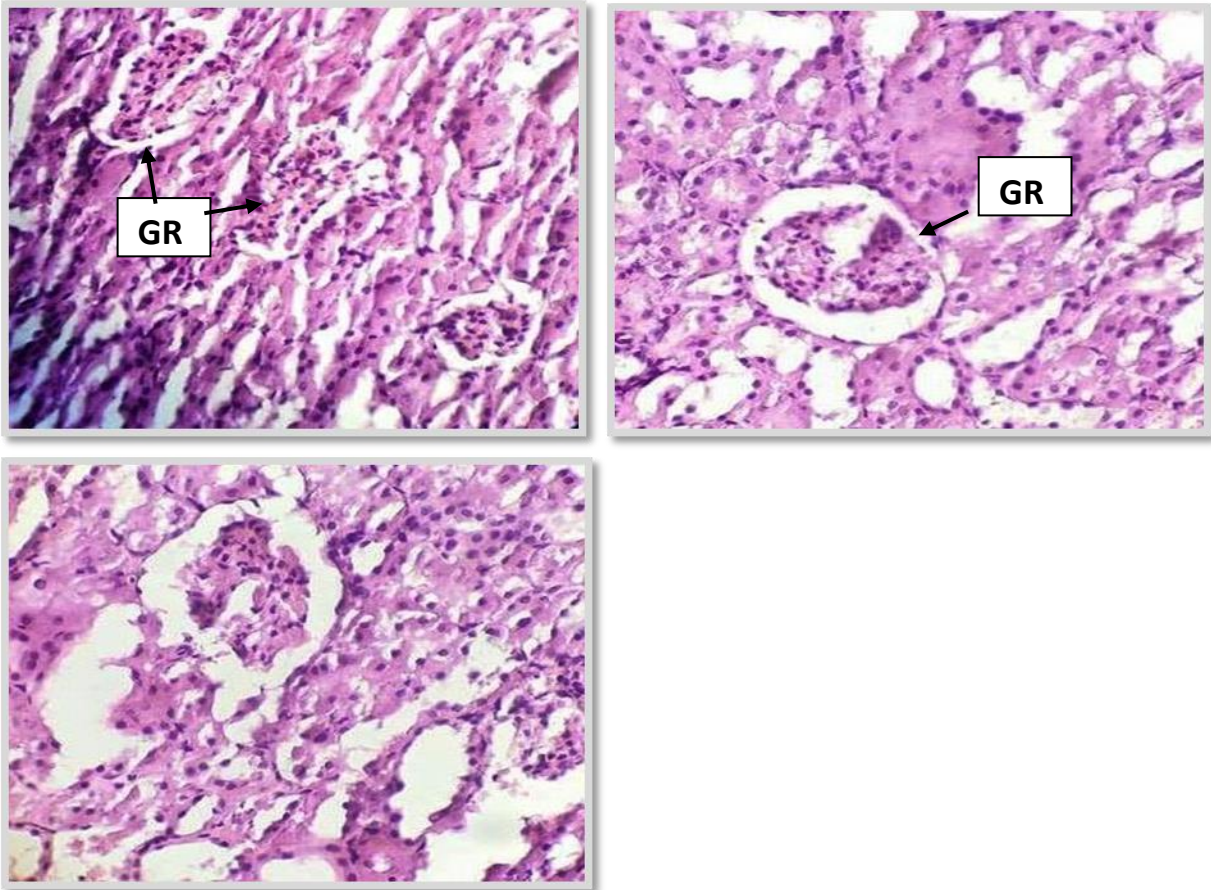
GR



DM1

DM2

DI



**Figure 45** : coupes histologique du tissu rénal du groupe A chez les rats témoins (T), rats diabétique (D) , les rats diabétique traité par le miel a 10% (DM1) , les rats diabétique traité par le miel a 15% (DM2) . (Coloration par hématoxyline + éosine) (X40). GR : glomérules rénaux

On a choisi de travailler sur le miel a différentes doses afin d'évaluer son effet antidiabétique dans le cadre d'une expérimentation *in vivo*. La recherche actuelle se penche vers les traitements naturels

Les paramètres que nous avons étudiée sont les suivants : les paramètres biologiques (l'évolution pondéral, la consommation d'aliment, la consommation d'eau, la glycémie), les paramètres histologiques (le foie, le pancréas et les reins).

Les résultats des paramètres biologique nous on permit en premier lieu d'étudier l'évaluation pondéral des deux groupes 1 et 2. Pour le 1<sup>er</sup> comme suit : les rats diabétique traité par le miel ( $DM_1$ ) ont reçu un traitement préventif à raison de 10 %, et les rats diabétique traité par le miel ( $DM_2$ ) ont reçu un traitement préventif à raison de 15% du miel du jujubier durant 01 mois. Pour le 2<sup>ème</sup> groupe comme suit : les rats diabétique traité par le miel ( $DM_1$ ) ont reçu un traitement préventif à raison de 10 %, et les rats diabétique traité par le miel ( $DM_2$ ) ont reçu un traitement préventif à raison de 15% du miel du jujubier durant 02 mois plus le lot des rats diabétiques traités par l'insuline (DI).

- L'évaluation pondéral des rats Wistar du groupe 1, a révélé une augmentation du poids corporel chez tous les rats des lots expérimentaux sans exception : chez les rats témoins (T) ( $185.28g \pm 18.42$  à  $217.3 \pm 12.61$ ), chez les rats diabétique traités par le miel ( $DM_2$ ) ( $168.38 \pm 11.86175$  à  $200.12 \pm 10.90$ ), aussi les rats diabétique (D) ( $176.14 \pm 15.17$  à  $211.72 \pm 4.87$ ) , et donc l'induction intrapéritonéal de la stréptozotocine n'a pas entraîné de perte de poids ce qui concorde avec les résultats publier par l'institut numérique ( 29 octobre 2013),et qui vas à l'encontre des résultats trouver pars Chenini et Abdelsadouk (2017) ainsi que les travaux établie par Akbarzadeh et *al* (2007) , Cependant les travaux d'Al Amari et *al* (2017) ont démontré que le traitement par le miel n'affecte pas le poids corporel .

Les paramètres biologiques nous ont permis aussi d'étudier la consommation quotidienne de l'aliment donné au rats tous au long de l'expérimentation, durant 2 mois chez le groupe 1.

la mesure de la quantité d'aliment consommé quotidiennement a permis d'observer une augmentations de la quantité d'aliment consommé et ceci chez tous les rats des lots expérimentaux passant chez les rats diabétiques (D) ( $87.17\% \pm 4.83\%$  à  $96.44\% \pm 4.95\%$ ), chez les rats témoins (T) ( $80.81\% \pm 11.08\%$  à  $91.64 \pm 9.25$ ) à la fin de l'expérimentation , ce qui concorde avec la prise de poids remarqué , et qui rejoint l'article publier au American journal of medecine and medical science (2012) .

On peut expliquer cette augmentation du poids corporel par la croissance des animaux, ou encore l'accès libre à l'aliment qui peut aussi être un facteur influât la prise de poids.

Les paramètres biologique nous ont aussi permis d'étudier les quantités d'eau consommée chez les rats des lots expérimentaux tous au long de l'expérimentation, durant 02 mois chez le groupe 1.

l'évaluation quotidienne de la consommation d'eau chez les rats diabétique (D) a nettement augmenté entre les période avant et après l'induction du diabète ( $159.98 \text{ ml} \pm 60.82 \text{ ml}$  a  $376.79 \text{ ml} \pm 97.34 \text{ ml}$ ) par rapport au rats témoins (T) qui diminue légèrement de ( $117.56 \text{ ml} \pm 22.46 \text{ ml}$  à  $80.81 \text{ ml} \pm 11.08 \text{ ml}$ ) à la fin de l'expérimentation a ce qui confirme les critères connu du diabète , cette observation est un état de polydipsie , ces résultats concorde avec les résultats noté par m Chenini et Abdesadouk (2017) et Akbarzadeh (2007) .

On note aussi que la consommation d'eau avant l'induction du diabète est plus importante chez les rats diabétiques traité par le miel( $DM_1$ ) et ( $DM_2$ ) par rapport aux rats diabétiques (D) ceci est probablement due au caractère sucré du miel. Cependant après l'induction on remarque une timide



augmentation de la consommation d'eau chez les rats diabétiques traité par le miel ( $DM_1$ ) ( $243.6 \text{ ml} \pm 10.91 \text{ ml}$  à  $248.1 \text{ ml} \pm 75.77 \text{ ml}$ ), et ( $DM_2$ ) ( $227.17 \text{ ml} \pm 38.95 \text{ ml}$  à  $267.93 \pm 53.19 \text{ ml}$ ) à la fin de l'expérimentation ce qui concorde avec les résultats obtenu par m Chenini et Abdelsadok (2017), et ceux noté par akbarzadeh et *al* (2007).

L'évaluation de la glycémie a révélé chez les rats diabétiques (D) une augmentation considérable du taux de glucose dans le sang ( $1.02 \pm 0.14 \text{ g/l}$  à  $4.41 \pm 0.947 \text{ g/l}$ ) par apport aux témoins ( $0.81 \pm 0.06 \text{ g/l}$  à  $0.01 \pm 0.03 \text{ g/l}$ ), cette observation a été remarque 72 heures après l'injection intra péritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) à  $60 \text{ mg/kg}$ . L'état de l'hyperglycémie chez les rats diabétiques (D) est resté en augmentation 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 intra péritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ).

Les mesures de la glycémie durant toute la période de l'expérimentation (02mois) avant et après l'induction du diabète, nous ont permis de mettre en évidence l'effet hypoglycémiant du miel.

En effet, chez les rats diabétiques traités par le miel ( $DM_1$ ,  $DM_2$ ) durant une période prophylactique de 01 mois, les résultats indiquent une légère diminution du taux de glucose dans le sang, après l'induction du diabète comparativement aux rats diabétiques (D) ( $5.29 \pm 0.57 \text{ g/l}$ ), avec une diminution du taux de glucose chez les rats recevant la dose 15% ( $DM_2$ ) ( $4.5 \pm 0.73 \text{ g/l}$ ) par apport aux rats recevant la dose 10% ( $DM_1$ ) ( $4.6 \pm 0.90 \text{ g/l}$ ), mais ces valeur restent au-dessus de celle observée chez les rats témoins (T) ( $1.06 \pm 0.10 \text{ g/l}$ ). cette constatation confirme ce qui a été rapporté par la littérature. Effectivement, plusieurs travaux certifient l'effet antidiabétique du miel comme ceux apportés par Cornara et al (2017) Erejuwa et al (2012). Contrairement à l'étude d'Al Aamri et Ali (2017) qui n'approuve pas cette certitude et rapporte que le traitement par le miel ne cause pas de changement significatif sur le taux de glucose dans le sang.

A propos de l'étude anatomo-pathologique des organes prélevés à savoir ; le pancréas, le foie, et les reins effectué au dénouement de notre expérimentation, l'analyse histologique du tissu pancréatique chez les rats témoins (T) a révélé une structure architecturale normale des ilots de Langerhans avec un nombre important de cellules endocrines incluant les cellules  $\beta$  productrices d'insuline, contrairement aux rats diabétiques (D) qui indiquent des lésions dégénératifs et nécrotiques cellulaires, avec atrophie et raréfaction des ilots de Langerhans.

Ces observations pathologiques dans notre travail sont presque similaire avec les résultats rapportés par Chenini et Abdelsadok (2017), et Jamal Ali Hamza et *al* (2013) qui proposent que la streptozotocine (STZ) soit absorbée par les cellules  $\beta$  pancréatiques d'une manière sélective en provoquant leur nécrose par altération génétique, entraînant ainsi une carence en insuline.

Cependant, la morphologie du pancréas chez les rats diabétiques traités par le miel ( $DM_1$ ), a montré une légère amélioration de l'état des ilots de Langerhans avec une raréfaction des cellules endocrines pareil que les rats diabétiques (D), ce qui concorde pas avec les résultats de Cornara et *al* (2017).

Tandis que l'analyse histo-pathologique chez les rats diabétiques traités par le miel ( $DM_2$ ) s'est avérée presque similaire à celle des rats témoins (T). ces observations sont en concordance avec celle notée par Arabmoazzen et *al* (2015) et également confirmées par Cornara et *al* (2017). Ces résultats pourraient être expliqués par deux possibilités ; soit que le miel à 15% a protégé la

majorité des cellules  $\beta$  de Langerhans contre l'action diabétogène de la streptozotocine (STZ), ou bien ce traitement a permis une régénération des cellules pancréatiques. De ce fait, ces deux possibilités aboutissent au même résultat, à savoir la mise en évidence de l'activité antidiabétique du miel.

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

L'examen microscopique du tissu hépatique des rats d'expérimentation montre un aspect similaire chez les diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel ( $DM_1$ ,  $DM_2$ ), comparativement aux témoins (T). En effet elle nous a permis ainsi d'observer des hépatocytes normaux, avec absence d'inflammation portale ou pré portale (hépatite) et sans destruction architecturale.

L'étude histologique du tissu rénal chez les lots d'expérimentation montre un parenchyme rénal normal sans aucune lésion ce qui concorde pas avec les résultats de Chenini et Abdelsadok (2017).

- Il y'a un traitement fait de l'hyper glycémie qui est « l'insuline » ce qu'on appelle « l'insulinothérapie » on a donc voulu comparé l'efficacité du miel choisis par rapport à l'insuline et donc ajouté aux lots précédent qu'on va traiter pendant 02 mois pour ce 2ème groupe le lot DI (diabétique traité par l'insuline).

L'évaluation pondéral des rats Wistar du groupe 2 a révéler une prise de poids chez tous les rats des lots expérimentaux, chez les rats témoins (T) ( $199.51g \pm 22.63g$  à  $237.91g \pm 6.54g$ ) lors de l'induction du diabète, chez les rats diabétiques (D) ( $191.96g \pm 21.23g$  à  $209.93g \pm 4.08g$ ) le derniers jours de l'expérimentation, et qui vas à l'encontre des résultats trouver par Chenini et Sadouk (2017) ainsi que les travaux établie par Akbarzadeh et al (2007), ce qui confirme les résultats déjà trouver précédemment après 01 mois de traitement, l'article publié par l'institut numérique (29 octobre 2013), chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI) ( $187.55g \pm 18.28g$  à  $200.89g \pm 2.76g$ ) cela concorde aussi avec les recherches effectués démontrant que des rats diabétique traité par l'insuline ont montré un gain de poids par Erejuwa O et al (2010),

Les paramètres biologiques nous ont permis aussi d'étudier la consommation quotidienne de l'aliment donné aux rats tous au long de l'expérimentation, durant 03 mois chez le groupe 2.

l'évaluation de la quantité d'aliment consommé a permis d'observé une net augmentation du pourcentage d'aliment consommé chez tous les rats des lots expérimentaux sans exception, les rats diabétiques (D) ( $65.03\% \pm 19.12\%$  à  $88.98\% \pm 4.14\%$ ), les rats témoins (T) ( $68.91\% \pm 24.07\%$  à  $89.85\% \pm 6.09\%$ ) ce qui expliquerait la prise de poids général, qui confirme les résultats trouver chez le groupe A et qui rejoint l'article publier au american journal of medicine and medical science (2012).

On peut expliquer cette augmentation du poids corporel par la croissance des animaux, ou encore l'accès libre à l'aliment qui peut aussi être un facteur influant la prise de poids.

Les paramètres biologique nous ont aussi permis d'étudier les quantités d'eau consommée chez les rats des lots expérimentaux tous au long de l'expérimentation, durant 3 mois chez le groupe 2.

les résultats noté chez le groupe 2 ont permis de noté une augmentation considérable de la consommation d'eau entre les période avant et après l'induction du diabète passant chez les rats

diabétiques (D) ( $131.13\text{ml} \pm 21.03\text{ml}$  à  $427.495\text{ ml} \pm 95.82\text{ ml}$ ), les rats diabétiques traités par le miel (DM<sub>2</sub>) ( $250\text{ml} \pm 0$  à  $330\text{ ml} \pm 14.57\text{ ml}$ ), aussi chez les rats diabétiques traités par l'insuline DI qui ont commencé ( $179.81\text{ ml} \pm 44.28\text{ ml}$  à  $302.5\text{ ml} \pm 32.16\text{ml}$ )

contrairement au rats diabétiques traités par le miel (dm1) qui diminuent leur consommation en eau ( $246.8\text{ml} \pm 8.35\text{ ml}$  à  $188.125\text{ml} \pm 19.39\text{ ml}$ ) à la fin de l'expérimentation par rapport au rats diabétique (D) ce qui confirme les résultats trouver par Chenini et m Sadouk (2017), et ceux noté par Akbarzadeh et al (2007). Dans la présente étude, nous constatons que le traitement au miel a forte dose n'empêche pas de manière significative la consommation excessive d'eau et autant que chez les rats diabétiques ou encore les rats diabétique traité par l'insuline. Elvert R et al (2013). ce qui confirme l'un des critères du diabète « la polydipsie »

La mesure de la glycémie a révélé chez les rats diabétiques (D) une augmentation considérable du taux de glucose dans le sang ( $0.962 \pm 0.14\text{ g/l}$  à  $4.80 \pm 0.712\text{ g/l}$ ) par apport aux témoins ( $0.98 \pm 0.06\text{ g/l}$  à  $1.14 \pm 0.04\text{ g/l}$ ), cette observation a été remarquée 72 heures après l'injection intra péritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) à  $60\text{mg/kg}$ . L'état de l'hyperglycémie chez les rats diabétiques (D) est resté en évolution 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 intra péritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ).

Les mesures de la glycémie durant toute la période de l'expérimentation (03mois) avant et après l'induction du diabète, nous ont permis de mettre en évidence l'effet hypoglycémiant du miel.

Les résultats de la glycémie des rats diabétiques traités par le miel (DM<sub>1</sub>, DM<sub>2</sub>), indiquent une diminution modérée du taux de glucose dans le sang, après l'induction du diabète comparativement aux rats diabétiques (D) ( $4.76 \pm 0.555\text{ g/l}$ ). Cependant les rats recevant la dose 15% (DM<sub>2</sub>) ( $3.65 \pm 0.718\text{ g/l}$ ) révèlent un effet hypoglycémiant remarquable par apport aux rats recevant la dose 10% (DM<sub>1</sub>) ( $4.16 \pm 0.615\text{ g/l}$ ), mais ces valeur restent au-dessus de celle observée chez les rats témoins (T) ( $1.08 \pm 0.07$ ). L'écart peut être dû au type de miel utilisé dans l'expérience. On sait que la composition du miel dépend de son origine florale, ou autres facteurs inconnus selon (Bahrami et al 2009) et A-l Jabri (2005).

Effectivement, plusieurs travaux certifient l'effet antidiabétique du miel comme ceux apportés par (Cornara et al, 2017) (Erejuwa et al 2012).

Concernant les rats diabétiques traités par l'insuline(DI), les résultats n'appuient pas l'effet antidiabétique du l'insuline ( $4.81 \pm 0.949\text{ g/l}$ ). Cependant la diminution du taux de glucose est presque similaire que les rats diabétiques (D), et reste plus élevé comparativement aux rats diabétiques traités par le miel (DM<sub>1</sub>, DM<sub>2</sub>), ces résultats rejoignent les données obtenues par (Meena S et al 2016).

A propos de l'étude anatomo-pathologique des organes prélevés à savoir ; le pancréas, le foie, et les reins effectué au dénouement de notre expérimentation, l'analyse histologique du tissu pancréatique chez les rats témoins (T) a révélé une structure architecturale normale des ilots de Langerhans avec un nombre important de cellules endocrines incluant les cellules  $\beta$  productrices d'insuline, ).

L'analyse histo-pathologique chez les rats diabétiques traités par le miel (DM<sub>2</sub>) s'est avérée presque similaire à celle des rats témoins (T). ces observations sont en concordance avec celle notées par Arabmoazzen et al (2015) et également confirmées par Cornara et al (2017). Ces

résultats pourraient être expliqués par deux possibilités ; soit que le miel à 15% a protégé la majorité des cellules  $\beta$  de Langerhans contre l'action diabétogène de la streptozotocine (STZ), ou bien ce traitement a permis une régénération des cellules pancréatiques. De ce fait, ces deux possibilités aboutissent au même résultat, à savoir la mise en évidence de l'activité antidiabétique du miel.

Contrairement aux l'analyse histologique du tissu pancréatique chez les rats diabétiques (D) qui indique une fibrose, ainsi des lésions dégénératifs et nécrotiques cellulaires, avec atrophie et raréfaction des ilots de Langerhans, ces observation sont presque similaire aux ceux trouver chez les rats traité par le miel ( $DM_1$ ) et les rats traité par l'insuline (DI).

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

L'examen microscopique du tissu hépatique des rats d'expérimentation montre un aspect similaire chez les diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel ( $DM_1$ ,  $DM_2$ ) et chez les rats traité par l'insuline (DI), comparativement aux témoins (T). En effet elle nous a permis d'observer ainsi des hépatocytes normaux, avec absence d'inflammation portale ou pré portale (hépatite) et sans destruction architecturale.

Aucune infiltration lymphocytaire n'est observée.

L'étude histologique du tissu rénal chez les lots d'expérimentation montre un parenchyme rénal normal sans aucune lésion, Ces résultats correspondent à ceux établis par Chenini et Abdelsadok (2017).

L'évaluation de l'activité antidiabétique du miel du jujubier a était réalisé chez le rat de souche Wistar.

Nous avons travaillé sur deux périodes de traitement. le groupe 1, qui a reçu le traitement préventif par le miel du jujubier durant une période d'un mois, et le groupe 2 qui a reçu le traitement préventif par le miel du jujubier durant deux mois. Les rats femelles des deux groupes reçoivent le miel a deux différentes doses (10%) et (15%) par voie oral (VO) tout au long du traitement. l'induction du diabète a été établie avec la streptozitocine (STZ) a raison de 60mg / kg par une injection intra-péritonéale (IP), à une seule et même dose chez tous les lots des deux groupe sauf les lots témoin.

Pour évaluer l'activité antidiabétique du traitement préventif, nous avons étudié quelque paramètre biologique ; le taux d'aliment consommé, le taux de solution consommé, l'évaluation pondérale, mesuré le taux de glycémie et fais une étude histologique de certains organes (pancréas, foie, rein)

A la fin de l'expérimentation les rats sont maintenus à jeun pendant 18heurs, ensuite sacrifiés. La glycémie de chaque rat a étai mesuré depuis le sang prélevé de la vaine porte après le sacrifice. De plus, quelques organes à savoir le pancréas, le foie, et les reins on étai prélevé et destinés vers l'étude histologique.

Chez les groupes 01 et 02, les résultats de la glycémie montrent une stabilité qui ne dépasse pas 1g/l durant la période de 01 mois et 02 mois respectivement avant l'induction du diabète pour tous les lots d'expérimentation.

Chez le groupe 1, les résultats obtenus de la glycémie, après l'induction du diabète, démontrent une augmentation remarquable chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Cependant, les rats diabétiques traités par le miel ( $DM_1$  et  $DM_2$ ) à dose de (10%) et (15%) respectivement révèlent une nette diminution par rapport aux rats diabétiques (D), avec une diminution plus importante du taux de glucose chez les rats recevant la dose 15% par rapport aux rats recevant la dose 10%.

L'évaluation de la glycémie a révélé chez les rats diabétiques (D) une augmentation considérable du taux de glucose dans le sang.

Chez le groupe 2, L'évaluation de la glycémie a révélé chez les rats diabétiques (D) une augmentation considérable du taux de glucose dans le sang par rapport aux témoins (T).

Cependant, les rats recevant la dose 15% ( $DM_2$ ) révèlent un effet hypoglycémiant plus remarquable par rapport aux rats recevant la dose 10% ( $DM_1$ ). Concernant chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI), la diminution du taux de glucose est presque similaire que les rats diabétiques (D) et reste plus élevé comparativement aux rats diabétiques traités par le miel ( $DM_1$ ,  $DM_2$ ), ce qui n'appuie pas l'effet antidiabétique de l'insuline.

Concernant les résultats de l'étude histopathologique, l'examen microscopique du pancréas des rats diabétiques (D), démontre une réduction du nombre ainsi qu'une atrophie des îlots de Langerhans avec une raréfaction des cellules endocrines. Par contre les rats (T) présentent des îlots de taille et de nombre normaux avec un parenchyme tissulaire endocrinien dans la limite histologique de la normale et ceci chez les deux groupe 1 et 2.

L'histologie du tissu pancréatiques des rats diabétiques traités par le miel ( $DM_1$ ), révèle une légère amélioration de l'état des îlots de Langerhans avec une raréfaction des cellules endocrines pareil que les rats diabétiques (D), tandis que chez les rats diabétiques traités par le miel ( $DM_2$ ) les résultats montre un nombre plus important des cellules endocrines avec une réduction de taille moins marquée et un nombre plus élevé des îlots de Langerhans, l'analyse s'est avérée presque similaire à celle des rats témoins (T) chez les deux groupes.

Cependant que dans la 2<sup>ème</sup> partie, l'analyse histologique du pancréas chez les rats diabétiques traités par l'insuline (DI) est presque similaire de celle des rats diabétiques (D), une atrophie des îlots de Langerhans avec une raréfaction des cellules endocrines.

L'aspect histopathologique du tissu hépatique est normal chez les rats témoins (T), les diabétiques (D), ainsi que chez les rats diabétiques traités par le miel ( $DM_1$  et  $DM_2$ ). En effet, les hépatocytes normaux, avec absence d'inflammation portale ou pré portale (hépatite) et sans destruction architecturale.

L'observation microscopique des tissus rénaux des rats de tous les lots expérimentaux est identique montrant un parenchyme rénal normal, sans nécrose tissulaire, ainsi qu'absence d'une néphropathie diabétique, d'une glomérulosclérose et d'une micro angiopathie diabétiques.

Suivant les conditions expérimentales de ce travail, l'ensemble des résultats évoque éventuellement que le traitement naturel qui est le miel de jujubier est plus efficace que le traitement synthétiques, l'insuline. Cependant l'efficacité du miel est observée avec la

prolongation de la durée du traitement, ce qui permet au temps de jouer un facteur essentiel dans la prévention contre le diabète, ainsi l'augmentation de dose qui montre une différence remarquable dans les résultats du 1<sup>er</sup> groupe qu'au 2<sup>ème</sup>.

D'après nos résultats, on peut conclure que le miel est un agent naturel possédant des propriétés antidiabétiques et hypoglycémiantes pouvant prévenir, contrôler ou soigner le diabète.

En perspective de cette étude et à fin de compléter ce travail, un ensemble de proposition est envisagé à savoir : tester des différents types de miel avec différentes doses, augmenter la durée du traitement ainsi le nombre des rats.

Cependant, ces résultats renforcent les perspectives thérapeutiques de l'utilisation du miel comme il est un des antioxydants puissants tels que la vitamine C ou E, comme adjuvant aux médicaments antidiabétiques standard dans la prise en charge du diabète sucré.

(A)

- Al Aamri Zakariya M, Badreldin H. Ali. Does honey have any salutary effect against streptozotocin - induced diabetes in rats?. 2017;8(6):913–934.
- Al-Waili N, Salom K, Al-Ghamdi A, Ansari M, Al-Waili A, Al-Waili T. Honey and Cardiovascular Risk Factors, in Normal Individuals and in Patients with Diabetes Mellitus or Dyslipidemia. J Med Food. 2013;16(12):1063–1078.
- Atlas mondial 2003, page 8/58.

(B)

- Baa, A., Guissoub, T., Duponnoisc, R., Plenchetted, C., Sackoe, O., Sidibéf, D., Syllag, K., Windoug, B. Mycorhization contrôlée et fertilisation phosphatée: applications à la domestication du jujubier. GMV Capitalisation des Recherches et Valorisation des Savoirs Locaux, 2001, 56: 261-269.
- Badjah H.A., Wabaidur, A.Y, Siddiqui, S.M., et al. Simultaneous determination of twenty-five polyphenols in multifloral and cactus honeys using solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with photodiode array detection. European Food Research and Technology, 2016, 242(6): 943–952.
- Bahrami M, Ataie-Jafari A, Hosseini S, Foruzanfar M, Rahmani M, Pajouhi M. Effects of natural honey consumption in diabetic patients: an 8-week randomized clinical trial. Int J Food Sci Nutr. 2009;60(7):618–626.
- Belaya, A., Gulelat, D.H., Birringerd, M., Borckd, H., Addie, A., Bayea, K., Melakuf, S. Rheology and botanical origin of Ethiopian monofloral honey. Food Science and Technology, 2017, 75: 393-401.
- Benammar, C., Hichami, A., Yessoufou, A., Simonin, A.-M., Belarbi, M., Allali, H., Khan, N.A. Zizyphus lotus L. (Desf.) modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2010, 10(54): 1472-6882.
- Benaziza-Bouchema, D., Schweitzer, P. Caractérisation des principaux miels des régions du Nord de l'Algérie. Cahier d'Agriculture, 2010, 19(6): 432-8.
- Biri, M. Manuel (tout savoir sur les abeilles et l'apiculture), 7èmeEdition de Vecchi S.A. – Paris, 2011, p. 90-91.
- Blanc, M. Propriétés et usage médical des produits de la ruche. Thèse de doctorat, Faculté de Medecine et de Pharmacie, Université de Limoges, 2010, p. 142.
- Bogdanov, S., Ruoff, K., Oddo Persano, L. Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys – A Review. Apidologie, 2004, 35: S4-S17.
- Bonté, F., Desmoulière, A. Le miel : origine et composition. Actualité Pharmaceutique, 2013, 531: 19.
- Bsaissi, N., Bouhache, M. La lutte chimique contre le jujubier. Programme National de Transfert de Technologie en Agriculture (PNTA), 2002, DERD (Ed). n°94, Rabat, p. 4.

(C)

- Canadian Diabetes, A., Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. 2008, Toronto, Ont.: Canadian Diabetes Association.
- Carlsen R., coll, T., MOMOMURA, K., TOBE, K., TAMORI, Y., SHIBASAKI, Y., MORI, Y., KABURAGI, Y., KOSHIO, O., AKANUMA, Y., (1997). Normal insulin receptor substrate-1 phosphorylation in autophosphorylationdefective truncated insulin receptor. Evidence that phosphorylation of substrates might be sufficient for certain biological effects evoked by insulin. *J Biol Chem* 268, 16859-16865.
- Chenini, H., Abdelsadok, I., Contribution à l'étude de l'activité antidiabétique du miel saharien chez le rat Wistar, université abdelhamid ibn badis mostaganem, 2017
- Christy, E., Manyi, L., Roland N., Ndip., M., Clarke, A. Volatile compounds in honey: A review on their involvement in aroma, botanical origin determination and potential biomedical activities. *International Journal of Molecular Science*, 2011, 12(12): 9514-9532.
- Como, F., Carnesecchi, E., Volani, S., Dorme, J.L., Richardson, J., Bassan, A., Pavan, M., Benfenati, E. Predicting acute contact toxicity of pesticides in honeybees (*Apis mellifera*) through a K-nearest neighbor model. *Chemosphere*, 2017, 166: 438-444.
- Coniff, R. and Krol, A. (1997).. Acarbose: a review of US clinical experience. *Clin Ther*, 19, pp.16-26.

(D)

- Da Silva, P.M., Gauche, C., Gonzaga, L.V., Oliveira Costa, A.C., Fett, R. Honey: Chemical Composition, Stability and Authenticity. *Food Chemistry*, 2015, S0308- 8146(15)01394-1.
- DeFronzo,R.A,. 1999. Pharmacologie therapy for type 2 diabetes mellitus, *Ann.Intem.Med.* 131,281-303.
- Ducobu, J, (2003). Oral antidiabetic drugs in 2003. *Rev Med Brux*, 24, pp.361-368. El Daly, ES. (1998). Protective effect of cysteine and vitamin E, *Crocus sativus* and *Nigella sativa* extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J Pharm Belg*, 53, pp. 87- 93.
- Dutau, G. Allergie au miel et aux produits de la ruche, *Revue Française d'Allergologie*, 2009, 49 : S16-S22.

(E)

- Ediriweera E, Premarathna N. Medicinal and cosmetic uses of Bee's honey - a review. *AYU*. 2012;33(2):178–182.
- Ekoé, J.M., Zimmet, P.,Williams, R.,. The epidemiology of diabetes mellitus: John Wiley & Sons,2001.454p.
- Elte, J.W.F., Blickié, J.F., 2007. Thiazolidinediones for the treatment of type 2 diabetes,
- En Chan CW, Deadman BJ, Manley-Harris M, Wilkins AL, Alber DG, Harry E., « Analysis of the flavonoid component of bioactive New Zealand mānuka (*Leptospermum scoparium*) honey and the isolation, characterisation and synthesis of an unusual pyrrole », *Food Chem.*, vol. 141, no 3, 2013, p. 1772-81. (PMID 23870890, DOI 10.1016/j.foodchem.2013.04.092)
- En Cooper RA, Molan PC, Harding KG., « Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds », *J R Soc Med.*, vol. 92, no 6, 1999, p. 283-5. (PMID 10472280,PMCID PMC1297205)
- Erejuwa O, Sulaiman S, Wahab M. Honey - a novel antidiabetic agent. *Int J Biol Sci*. 2012;8(6):913–934.



- Erejuwa O, Sulaiman S, Wahab M. Honey - a novel antidiabetic agent. *Int J Biol Sci.* 2012;8(6):913–934.
- Erejuwa O. Effect of honey in diabetes mellitus: matters arising. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):23. doi: 10.1186/2251-6581-13-23.
- *European Journal of Internal Medicine* 18,18-25.

(F)

- Fujimoto, W.Y., 2000. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, *Am J Med* 108, 95-145.

(G)

- Girard J. (1999). Physiopathological fundamentals of type 2 diabetes. *Rev Prat*, 49, pp. 22-29.
- Guillausseau, P.-J., Michelin, M.L., 2003. Physiopathologie du diabète de type 2, *La revue de médecine interne* 24,730-737.
- Guinard, J.L., Cosson, L., Henry, M., *Abrégé de phytochimie.* Masson. 2001.224p

(H)

- Habib, H.M., Al Meqbali, F.T., Kamal, H., Souka, U.D., Ibrahim, W.H. Physicochemical and biochemical properties of honey from arid regions. *Food Chemistry*, 2014, 153: 35-43. 8
- Haderbache, L., Bousdira, M., Arezki, M. Ziziphus lotus and Euphorbia bupleuroides Algerian honeys. *World Applied Sciences Journal*, 2013, 24(11): 1536-154.
- Harrigan, R.A., Nathan, M.S., Beattie, P., 2001. Oral agents for treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment, *Ann Enierg Med* 38,68-78.
- Hennen, G., *Biochimie Humaine: Introduction biochimique à la médecine interne*, :DE BOECK, 1996.784.
- Humbel, R.L., Gilson, G., 1999. Les marqueurs immunologiques du diabète Insulinodépendant I, *Immunoanal.Biol. Spéc.* 14,159-165. *J.M.Chem. Soc.* 89, 4808-4809.

(I)

- International Diabetes Federation, 2007. ISBN 2-930229-49-7. 2.
- International Diabetes, F. Global guideline for type 2 diabetes. 2005; Available from: <http://library.imf.org/Restricted/docs/IDF%5FGlobalGuidelineForType2Diabetes.pdf>

(J)

- Jing, Z., Xiaojing, Du., Cheng, Ni., Lanzhen, C., Xiaofeng, Xue, Jing, Z., Liming, Wu, Wei, Cao. Identification of monofloral honeys using HPLC–ECD and chemometrics. *Food Chemistry*, 2016, 194: 167-174.
- Josse, R.G. 1995. Acarbose for the treatment of type II diabetes :the results of a Canadian multi-centre trial, *Diabetes Res Clin Pract* 28,1,167-172.

(K)

- Kahn, S.E., 2001. The importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes, *The Journal of clinical endocrinology & Metabolism* 86,4047-4058.

- Kelley, D.E., Rely, J.P., Veneman, T., Mandarino, L1,1990.Effects of insulin on skeletal muscle glucose stor
- Kovacs, P., 2005. Fatty acid and insulin resistance in muscle and liver, Best Practice& Research clinical Endocrinology& Metabolism 19,625-635.
- Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa,Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., et al., 2002.Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Diabetes Res Clin Pract 5 5,65-85.

(L)

- L'apithérapie aurait été créée par le médecin grec Hippocrate : Scheau M, Fuiorea N. « Apithérapie roumaine. Passé et actualité » in A. 7. Medical and Pharmaceutical Sciences, International Congress of the History of Science. 16th. Proceedings. A. Scientific Sections, 1981 [présentation en ligne [archive]

(M)

- Mekious, S., Houmani, Z., Bruneau, B., Masseaux, C., Guillet, A., Hance, T. Caractérisation des miels produits dans la région steppique de Djelfa en Algérie. Biotechnologie, Agronomie, Société et environnement, 2015, 19(3): 221-231.
- Missio, P.D.S., Gauche, C., Valdemiro, L., Gonzaga, Oliveira Costa, A.C., Roseane, F. Honey: Chemical Composition, Stability and Authenticity. Food Chemistry, 2016, 196: 309- 323.
- Moghazy A, Shams M, Adly O, Abbas A, El-Badawy M, Elsakka D, et al. The clinical and cost effectiveness of bee honey dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2010;89(3):276–281.
- MOORE, T.R. (1997). Fetal growth in diabetic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 40, 771- 786.
- Motta, M., Bennati, E., Ferlito, L., Passamonte, M., Malaguarnera, M., 2006.Value and significance of new diagnostic criteria of diabetes mellitus in older people, Arch. Gerontol. Geriatrl .632 N°of Pages6.

(P)

- Peters, A.L., Schriger, D.L.,1998.The new diagnostic criteria for diabetes: The impact on management of diabetes and macrovascular risk factors, Am J Med 105,15S-19S.
- Peumery, J. and Rozenbaum, H. (1990). Histoire illustrée de la ménopause. De l'Antiquité à nos jours
- Porte, DJ. and Sherwin,RS. (1997). Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus. Appleton & Lange.

(R)

- Roden, M., Price, T.B., Perseghin, G., Petersen,K.F., Rothman, D.L.,et al., 1996.Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans, J Clin Invest97,2859-2865.
- RYAN, E.A., LAKEY, J.R., PATY, B.W., IMES, S., KORBUTT, G.S., KNETEMAN, N.M., BIGAM, D., RAJOTTE, R.V., & SHAPIRO, A.M. (2002). Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. Diabetes 51, 2148-2157.

(S)

- Sambo, R.M., ZHANG, S., WHITE, M.F., & JARETT, L. (2005). The role of receptor kinase activity and the NPEY960 motif in insulin-accelerated receptor-mediated insulin internalization. *J Recept Signal Transduct Res* 16, 339-355.
- Sauvager F, Les produits de la ruche et la santé humaine [archive]
- Schwartz J., Chadha, I., & VAN DEN, B.G. (2008). Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. *Curr Pharm Des* 14, 1887-1899.
- SCHWARTZ, M.S. & CHADHA, A. (2008). Type 2 diabetes mellitus in childhood: obesity and insulin resistance. *J Am Osteopath Assoc* 108, 518-524.
- Shulman G.I., 2000. Cellular mechanisms of insulin resistance, *J Clin Invest* 106,171-176.
- Shulman, G.I., Rothman, D.L., Shulman, R.G., 1990. <sup>13</sup>C NMR studies of glucose disposal in normal and non-insulin-dependent diabetic humans, *Phil.Trans.R. Soc. Lond.*333 ,525-529.
- STEEN, E., TERRY, B.M., RIVERA, E.J., CANNON, J.L., NEELY, T.R., TAVARES, R., XU, X.J., WANDS, J.R., & DE LA MONTE, S.M. (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 7, 63-80.
- Stumvoll, M., Nurjhan, N., Perriello, G., Dailey, G., Gerich, J.E., 1995. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*333,550-554.

(T)

- Tiikkainen, M., Hakkinen, A.M., Korshennikova, E., Nyman, T., Mkimattila, S., et al., 2004. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes, *Diabetes* 53,2169-2176.
- Tirosh L., FAURE, R., & MARETTE, A. (2000). Sustained activation of insulin receptors internalized in GLUT4 vesicles of insulin-stimulated skeletal muscle. *Diabetes* 49, 1772-1782.
- Traitement des plaies au miel : expérience du CHU de Lomé [archive], Attipou K., Anoukoum T., Ayite A., Missohou K., James K., *Médecine d'Afrique Noire*, 1998, 45 (11).

(V)

- VAN CROMPHAUT, S.J., VANHOREBEEK, I., & VAN DEN, B.G. (2008). Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. *Curr Pharm Des* 14, 1887-1899.
- Vicent, D., Garcia-Martinez, J.A., Peñacarrillo, M.L.V., Valverde, I., Malaisse, W.J., 1995. Stimulation of insulin secretion and potentiation of glibenclamide-induced insulin release by the dimethyl ester of glutamic acid in anaesthetized rats, *Diabetes Res Clin Pract*27,27- 30.
- Virally, M., Biickié, J.-F., Gerald, J., Halimi, S., Simon, D., Guillausseau, P.-J., 2007. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutic perspectives, *Diabetes Metab*33,23 1-244.

(W)

- World health Organisation. Definition, Diagnostic and classification of Diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnostic and classification of Diabetes mellitus, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999.
- World health Organisation. Diabetes mellitus: report of a who study group, Geneva, who publications, 1980.
- World health Organisation. Diabetes mellitus: report of a who study group, who publications, 1999.

(Z)

- ZERRIOUH, M., Contribution à l'étude de l'activité antidiabétique de la globularine, un iridoïde isolé des feuilles de *Globularia alypum* L. chez le rat Wistar, université abou bekr belkaib tlemcen, 2008
  - Zerrouk, S., Seijo, M.K., Boughediri, L., Olga, E., Rodriguez-Flores, M.S. Palynological characterisation of Algerian honeys according to their geographical and botanical origin. *Journal Grana*, 2014, 53: 147-158.
  - Zhou, J., Suo, Z., Pinpin, Z., Cheng, Ni., Gao, H., Jing, Z., Wei, C. Jujube Honey from China: Physico-chemical Characteristics and Mineral contents. *Journal of Food Science*, 2013, 78(3): 1750-3841.
- Zhou, J., Suo, Z., Zhao, P., Cheng, Ni., Gao, H., Zhao, J., Wei C. Jujube honey from China: Physico-chemical characteristics and mineral contents. *Journal of Food Science*, 2013, 78(3): C387-94.

**1<sup>er</sup> groupe :**

**Tableau 01 :** l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines de l'expérimentation.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Poids (g)	191,96 ± 21,23	183,66 ± 19,62	182,17 ± 19,71	199,51 ± 22,63

**Tableau 02 :** l'analyse des variables (test de student) du tableau 01.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,42 > 0.05	0,35 > 0.05	0,5 > 0.05

**Tableau 03 :** l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 04 semaines avant l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Poids (g)	176,14 ± 15,177	168,38 ± 10,67	167,80 ± 11,86	185,28 ± 18,42

**Tableau 04 :** l'analyse des variables (test de student) du tableau 03.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,42 > 0.05	0.41 > 0.05	0.46 > 0.05

**Tableau 05 :** l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 04 semaines après l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Poids (g)	185,37 ± 2,32	175,08 ± 2,00	184,12 ± 7,23	221,3 ± 16,14

**Tableau 21 :** l'analyse des variables (test de student) du tableau 20.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.001 < 0.01	0.78 > 0.05	0.009 < 0.01

**Tableau 22** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines (02 mois) de l'expérimentation.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	2,98 ± 2,10	2,75 ± 1,73	2,66 ± 1,71	1,10 ± 0.12

**Tableau 23** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 22.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,80 > 0.05	0,74 > 0.05	0,02 < 0.05

**Tableau 24** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 04 semaines avant l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	1,14 ± 0,06	1,29 ± 0,17	1,19 ± 0,11	1,13 ± 0,13

**Tableau 25** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 24.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,13 > 0.05	0,46 > 0.05	0,87 > 0.05

**Tableau 26** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 04 semaines après l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	5,29 ± 0,59	4,56 ± 0,90	4,5 ± 0,73	1,06 ± 0,10

**Tableau 27** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 26.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,28 > 0.05	0,19 > 0.05	0,0001 < 0.001

**Tableau 28** : le taux de glucose après le sacrifice chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T).

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	5,94 ± 0,55	4,82 ± 1,17	4,11 ± 0,53	2,96 ± 0,01

**Tableau 29** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 28.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,43 > 0.05	0,07 > 0.05	0,000 < 0.001

**Tableau 30** : l'aliment consommé chez les rats diabétiques (D) . diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2) et les rats témoins (T) durant 8 semaines de l'expérimentation

	Diabétiques (D)	Diabétiques traité par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	témoins (T)
Aliment consommé en (%)	91.80±4.89	83.36±8.86	82.74±4.905	86.22±10.16

**Tableau 31** : analyse des variables (teste de student ) du tableau 30.

	(D) / (dm1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.38>0.05	0.35 >0.84	0.42>0.05

**Tableau 30 :** l'aliment consommé chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2) et les rats témoins (T) durant 4

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	témoins (T)
Aliment consommé en (%)	87.17±04.83	72.57 ±11.14	69.66±6.78	80.81± 11.08

**Tableau 31 :** analyse des variables (teste de student) du tableau 30.

	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.089>0.05	0.029>0.01	0.400>0.05

**Tableau 32 :** l'aliment consommé chez les rats diabétiques (D). Diabétique traité par le miel à 10% (DM1), diabétique traité par le miel à 15% (DM2) et les rats témoins (T) durant 4 semaines après l'induction du diabète

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Aliment consommé en (%)	96.44±4.95	94.16±6.58	97.83±3.03	91.64±9.25

**Tableau 33 :** analyse des variables (teste de student) du tableau 32

	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.69>0.05	0.69.4 >0.05	0.458>0.05

**Tableau 34 :** la solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2) et les rats témoins (T) durant les 8 semaines de l'expérimentation

	Diabétiques (D)	Diabétiques traité par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traité par le miel à 15% (DM2)	témoins (T)
Solution consommé en (ml)	268.37 ± 79.1	245.85±10.91	247.46±46.07	198.37±16.77



**Tableau 35** : analyse des variables (teste de student ) du tableau 34

	(D) / (dm1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.34>0.05	0.158 >0.84	0.37>0.05

**Tableau 36** : la solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétique traité par le miel a 10% (DM1), diabétique traité par le miel a 15% (DM2) et les rats témoins (T) durant 4 semaines avant l'induction du diabète

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Solution consommé en (ml)	159.98 ± 60.82	243.6±10.91	227.175±38.95	117.56±22.46

**Tableau 37** : analyse des variables (teste de student ) du tableau 36

	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.058>0.05	0.158 >0.05	0.300>0.05

**Tableau 38** : la solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétique traité par le miel à 10% (DM1), diabétique traité par le miel à 15% (DM2) et les rats témoins (T) durant 4 semaines après l'induction du diabète

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	témoins (T)
Solution consommé en (ml)	376.79±97.34	248.1±75.77	267.93±53.19	80.81±11.08

**Tableau 39** : analyse des variables (teste de student ) du tableau 38

	(D) / (dm1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.64>0.05	0.69.4 >0.05	0.458>0.05

**Tableau 40** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines (02 mois) de l'expérimentation.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	2,98 ± 2,10	2,75 ± 1,73	2,66 ± 1,71	1,10 ± 0.12

**Tableau 41** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 40.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,80 > 0.05	0,74 > 0.05	0,02 < 0.05

**Tableau 42** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 04 semaines avant l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	1,14 ± 0,06	1,29 ± 0,17	1,19 ± 0,11	1,13 ± 0,13

**Tableau 43** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 42.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,13 > 0.05	0,46 > 0.05	0,87 > 0.05

**Tableau 44** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 04 semaines après l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	5,29 ± 0,59	4,56 ± 0,90	4,5 ± 0,73	1,06 ± 0,10

**Tableau 45** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 44.

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,28 > 0.05	0,19 > 0.05	0,0001 < 0.001

**Tableau 46** : le taux de glucose après le sacrifice chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T).

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	5,94 ± 0,55	4,82 ± 1,17	4,11 ± 0,53	2,96 ± 0,01

**Tableau 47** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 46..

	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,43 > 0.05	0,07 > 0.05	0,000 < 0.001

**2<sup>ème</sup> groupe :**

**Tableau 48** : l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 12 semaines de l'expérimentation.

	Diabétiques (D)	diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel 15% (DM2)	Témoins (T)
Poids	197,49 ± 19.65	191,65 ± 16,48	193,71 ± 22,42	185,30 ± 19,29	211,32 ± 26,11

(g)					
-----	--	--	--	--	--

**Tableau 49** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 48.

	(D) / (DI)	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,43 > 0.05	0,66 > 0.05	0,13 > 0.05	0,15 > 0.05

**Tableau 50** : l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines avant l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Poids (g)	191,96 ± 21,23	187,55 ± 18,28	183,66 ± 19,62	182,17 ± 19,71	199,51 ± 22,63

**Tableau 51** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 50.

	(D) / (DI)	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,66 > 0.05	0,42 > 0.05	0,35 > 0.05	0,50 > 0.05

**Tableau 52** : l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétiques traités par le miel à 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines après l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel 15% (DM2)	Témoins (T)
Poids (g)	209,93 ± 4.08	200,89 ± 2,78	216,33 ± 5,45	192,37 ± 16,20	237,91 ± 6.54

**Tableau 53** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 52.

	(D) / (DI)	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,01 < 0,01	0,15 > 0,05	0,11 > 0,05	0,001 < 0,01

**Tableau 54** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 12 semaines de l'expérimentation.

	Diabétiques (D)	diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	2,22 ± 1,71	2,23 ± 1,80	2,05 ± 1,43	1,82 ± 1,23	1,07 ± 0,11

**Tableau 55** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 54.

	(D) / (DI)	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,99 > 0,05	0,78 > 0,05	0,51 > 0,05	0,02 > 0,01

**Tableau 56** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 08 semaines avant l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	1,04 ± 0,09	1,08 ± 0,10	1,13 ± 0,22	1,05 ± 0,18	1,07 ± 0,12

**Tableau 57** : l'analyse des variables (test de student) du tableau 56.

	(D) / (DI)	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,76 > 0,05	0,7 > 0,05	0,49 > 0,05	0,61 > 0,05

**Tableau 58** : le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T) durant 04 semaines après l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel 15% (DM2)	Témoins (T)

Glycémie (g/l)	4,76 ± 0,55	4,81 ± 0,94	3,75 ± 0,61	3,32 ± 0,71	1,08 ± 0,07
----------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

**Tableau 59:** l'analyse des variables (test de student) du tableau 58.

	(D) / (DI)	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,93 > 0.05	0,21 > 0.05	0,009 < 0.01	0.0001 < 0.001

**Tableau 60:** le taux de glucose après le sacrifice chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel 10% (DM1), diabétiques traités par le miel 15% (DM2), et les rats témoins (T).

	Diabétiques (D)	diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel 15% (DM2)	Témoins (T)
Glycémie (g/l)	5,44 ± 0,06	5,31 ± 0,32	5,04 ± 0,88	2,47 ± 0,38	1,71 ± 0,04

**Tableau 61 :** l'analyse des variables (test de student) du tableau 60.

	(D) / (DI)	(D) / (DM1)	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0,12 > 0.05	0,64 > 0.05	0,01 < 0.05	0,000 < 0.001

**Tableau 62 :** l'aliment consommé chez les rats diabétiques (D) . diabétiques traités par le miel a 10% (DM1), diabétiques traités par le miel a 15% (DM2) , diabétique traité par l'insuline (DI ) et les rats témoins (T) durant 12 semaines de l'expérimentation

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel a 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel a 15% (DM2)	témoins (T)
Aliment consommé en (%)	77.00±11.63	163.82± 13.22	73.06±18.15	68.16±17.07	79.4±30.16

**Tableau 63 :** analyse des variables (teste de student) du tableau 62.

	(D) / (DI)	(D) / DM1	(D) / (DM2)	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.28>0.05	0.43 >0.05	0.64>0.05	0.699>0.05

**Tableau 64 :** l'aliment consommé chez les rats diabétiques (D) . diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétique traité par le miel à 15% (DM2) , et les rats témoins (T) durant 08 semaines avant l'induction du diabète

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Aliment consommé en (%)	427.49±95.82	302.5± 32.16	188.12±19.39	330±14.57	126.28±3.37

**Tableau 65 :** analyse des variables (teste de student) du tableau 64

	(D)/ (DI)	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.347>0.05	0.635>0.05	0.655>0.05	0.553>0.05

**Tableau 66 :** l'aliment consommé chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétique traité par le miel à 15% (DM2) , et les rats témoins (T) durant 04 semaines après l'induction du diabète.

	Diabétique (D)	Diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	Témoins (T)
Aliment consommé en (%)	88.98±4.14	93.46±3.61	83.61±14.56	73.75±9.57	89.85±6.09

**Tableau 67 :** analyse des variables (teste de student) du tableau 66.

	(D)/ (DI)	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.228>0.05	0.228>0.05	0.626>0.05	0.845>0.05

**Tableau 68 :** la solution consommé chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétique traité par le miel à 15% (DM2) , et les rats témoins (T) durant 12 semaines de l'expérimentation

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel a 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel a 15% (DM2)	témoins (T)
Solution consommé en (ml)	279.3±58.42	241.15±38.22	217±20.74	290±7.28	274.28 ±9.66

**Tableau 69** : analyse des variables (teste de student) du tableau 68

	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.002 > 0.001	0.06 > 0.05	0.818 > 0.05

**Tableau 70** : la solution consommé chez les rats diabétiques (D) . diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétique traité par le miel à 15% (DM2) , et les rats témoins (T) durant 08 semaines avant l'induction du diabète.

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	témoins (T)
Solution consommé en (ml)	131.13±21.03	179.81±44.28	246.8±8.35	250±0	148 ± 15.6

**Tableau 71** : analyse des variables (teste de student) du tableau 70.

	(D)/ (DI)	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.084 > 0.05	0.0001 < 0.001	0.000 < 0.001	0.816 > 0.05

**Tableau 72** : la solution consommé chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par l'insuline (DI), diabétiques traités par le miel à 10% (DM1), diabétique traité par le miel à 15% (DM2) , et les rats témoins (T) durant 04 semaines après l'induction du diabète

	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par l'insuline (DI)	Diabétiques traités par le miel à 10% (DM1)	Diabétiques traités par le miel à 15% (DM2)	témoins (T)
Solution consommé en (ml)	427.49 ± 95.8 2	302.5 ± 32.16	188.12 ± 19.39	330 ± 14.57	126.28 ± 3.73

**Tableau 73** : analyse des variables (teste de student) du tableau 72.

	(D)/ (DI)	(D) / (DM1)	(D) / DM2	(D) / (T)
p-value (bilatérale)	0.076 > 0.05	0.005 < 0.01	0.132 > 0.05	0.002 < 0.01

- **Composition de l'aliment (E.P.E Groupe Avicole de l'Ouest) :**

<b>Composition</b>	<b>Supplémentaire</b>
--------------------	-----------------------



<p>Céréales          Tourteaux de soja          Calcaire          Phosphate          Sel          Acides aminés          Oligo-éléments          Polyvitamines Antioxydant          Anticoccidien          Facteur de croissance (antibiotique)</p>	<p>Anticoccidien          Antioxydant B.H.T.          Vitamines A, E, D3</p>
---	--



**Figure 1** : aliment, E.P.E Groupe Avicole de l'Ouest