



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

N° ...../SNV/2017

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Abdelsadok Imane**

**Chenini Hadjer**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : PHARMACOGNOSIE ET PHYTOTHÉRAPIE**

THÈME

**Contribution à l'étude de l'effet  
antidiabétique du miel saharien et  
du pollen**

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

Soutenu publiquement le ...../...../2017

DEVANT LE JURY

Présidente Mme. Zerrouki Kheira

M-C-B U.Chlef

Encadreur Pr. Djebli Noureddine

Professeur U.Mostaganem

Co-encadreur Melle. Attari Faiza

M-A-A U.Chlef

Examinatrice Mme. Mansour Saadia

M-C-B USTO.Oran

*Thème réalisé au Laboratoire de Pharmacognosie et Api Phytothérapie  
2016-2017*

# Remerciements

*Nous adressons nos sincères remerciements :*

*A Madame Zerrouki, maître de conférence au département de Biologie, de l'université de Chlef pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire. Sensibles à l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail, nous vous adressons nos sincères remerciements.*

*A Madame Mansour, maître de conférence au département de Génétique Moléculaire Appliquée, de l'université USTO d'Oran pour nous avoir honoré d'examiner ce travail. Nous vous sommes très reconnaissants de votre présence. Veuillez, madame accepter nos remerciements.*

*A Monsieur Djebli, professeur au département de Biologie, de l'université de Mostaganem d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Un grand merci pour les conseils précieux et l'orientation ficelée, la sympathie, la gentillesse, la confiance, la patience, et la disponibilité que vous avez manifestés à notre égard tout au long de notre travail. Nous vous prions de croire en notre éternel respect et notre sincère gratitude.*

*A Madame Attari, maître assistante au département de Biologie, de l'université de Chlef, pour votre aide et conseils. Veuillez, madame, accepter nos sincères remerciements.*

*A docteur Belaladj, maître-assistant en chirurgie générale à l'hôpital de Mostaganem (EPH), pour l'aide et le temps que vous avez bien voulu nous consacrer. Veuillez monsieur, accepter nos profondes reconnaissances et gratitude.*

*A docteur Bouakline, maître-assistant au laboratoire d'anatomie pathologique, hôpital militaire d'Ain El Baida d'Oran, pour votre grande aide dans la réalisation de l'étude histologique. Veuillez, monsieur, accepter nos sincères reconnaissances et gratitude.*

*A tous les médecins spécialement Dr Derdour et Dr Boukazoula, ainsi que les techniciens du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'Ain El Baida d'Oran, pour votre accueil, aide, conseils, et gentillesse. Veuillez accepter nos sincères remerciements.*

*Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.*

## *Dédicaces*

A mes plus chers au monde, à mes parents.

A mon père, grâce à ton soutien, tes conseils, tes orientations, ton aide et tes prières que je suis là.

Espérant que je suis à la hauteur de tes pensées. Que dieu te donne de la santé et te protège pour nous.

A ma mère, grâce à ton amour, tes inquiétudes, tes sacrifices, tes encouragements, et tes prières que j'arrive là.

Espérant que tu es satisfaite de ta fille. Que dieu te donne de la santé et te garde pour nous.

A mon frère « Chemseddine », tu es mon bras droit. Je ne te souhaite que du succès et du bonheur. Que dieu te protège pour nous.

A ma chère « Yousra ». Tu es mon bâton. Je te souhaite la réussite dans ton parcours académique, professionnel et personnel.

A mon adorable « Hajir ». Tu es le soleil qui éclaire ma vie. Je te souhaite une bonne rentrée scolaire. Que dieu te garde pour nous.

A mon mari, grâce à ta compréhension, tes encouragements, ton soutien, tes efforts et tes sacrifices, que j'aboutis à ça.

Espérant que tu es fière de moi. Que dieu te protège pour nous.

A mon petit fils « Ouwaï Haythem », tu es mon porte de bonheur. Que dieu te protège et te donne de la santé.

A mon partenaire au cours de ce travail « Hadjer », que dieu te donne ce que tu souhaite.

A ma grande famille, du bébé jusqu'aux grands-parents, surtout ma tante « Radia », merci pour votre aide et votre amour. Que dieu vous protège.

A la mémoire de mon beau père « Ami Ouiss », je ne vais jamais vous oublier. Inchallah on se rencontre au paradis.

ABDELSADOK Imen

## *Dédicaces*

A mes très chers parents, mon plus grand souhait est que vous soyez fiers de moi. Que dieu vous garde, vous protège et vous procure longue vie.

A mon frère. A ma grande sœur pour tes encouragements et ton soutien, tu as tout mon estime et ma gratitude. Que dieu te protège et te garde.

A ma petite sœur, grâce à ton enthousiasme, ton optimisme et tes motivations qui m'ont donnée la force de continuer et d'avancer tout le long de mon parcours. Je te souhaite beaucoup de réussite dans ton cursus universitaire, ainsi que ta vie.

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

A ma belle-sœur et ses enfants, qui ont toujours été là pour moi, grand merci à vous. Je vous souhaite beaucoup de réussite dans tous ce que vous entreprenez.

A mon mari, qui sans lui je n'aurais jamais pu accomplir ce travail. Merci de croire en moi, pour ta confiance et ta présence à mes côtés. Que dieu te garde pour nous.

A mes adorables enfants, qui me donnent la force d'avancer. Je vous souhaite tout le bonheur du monde et un avenir radieux.

A ma meilleure amie, qui m'a toujours encouragée et soutenue. Merci à toi.

A mon binôme, qui a fourni beaucoup d'efforts pour que nous puissions réaliser ce travail.  
Mes vœux de succès.

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

CHENINI épouse BENDIAB Hadjer

إن الطب البديل قد استقطب اهتماما كبيرا بعد النتائج العلاجية الناجحة التي يمنحها للإنسان المريض في التداوي و المواد الطبيعية، و خاصة العسل الذي يتميز بخصائص متميزة و المتمثلة في خفض نسبة السكر في الدم، و يساعد على التحكم و علاج مرض السكري و مضاعفاته، إضافة إلى هذا ، فهو يحتوي على مضادات الأكسدة و التي تضمن الوقاية أو تأخير الأمراض .

إن الهدف من دراستنا التي قمنا بها، هو تقييم النشاط المضاد للسكري، عن طريق استعمال المادتين الطبيعيتين، العسل و

و قد أجرينا التجارب على ذكور الجرذان، فبعد 21 يوما من العلاج المسبق بعسل اللبينة المقدر بنسبة 10% / 01% و خليط العسل و حبوب الطلع قدم للجرذان عن طريق الفم، و تم حقن 60 / مادة ستراتوزوسين لمرة واحدة عبر الطريق الصفاقي.

إن اختبار السمية للكميات المراد دراستها لم يظهر أية مفعول سلبي لدى جميع فئران التجربة.

النتائج المتحصل عليها من تحليل نسبة السكر في الدم قبل افتعال مرض السكري شهدت استقرارا بالنسبة لجميع فئران

لكن بعد افتعال السكري شوهد ارتفاع جد محسوس في نسبة السكر في الدم لدى مجموعة مرضى السكري مقارنة بالفئران الشواهد. للمجموعتين المعالجة بخليط العسل و حبوب الطلع فإنها تلاحظ انخفاضا مل مقارنة بالفئران المعالجة بمزيج العسل و حبوب الطلع مقارب للبناء النسيجي للفئران الشاهدة.

الدراسة التشريحية للكبد تظهر التهابا كيديا طفيفا بالنسبة للفئران المصابة بالسكري و المعالجة بحبوب الطلع ظاهرة في انتشار الخلايا للمفاوية الـ

النتائج المتحصل عليها في التشريح المرضي توافق النتائج المتحصل عليها في التحاليل البيوكيميائية الوظيفة المضادة للسكري التي يتميز بها العسل المدروس.

هذه الدراسة تحت ظروف معينة تثبت أن عسل اللبينة يتمتع بـ

:

- عسل اللبينة -

## Résumé

La médecine traditionnelle offre des remèdes alternatifs tels que les plantes médicinales et les produits naturels dont le miel est l'un des plus importants. Ils possèdent des propriétés hypoglycémiantes pour contrôler ou soigner le diabète et ses complications.

De plus, ils sont riches en antioxydants qui assurent la prévention ou la retardation de différentes pathologies.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité antidiabétique de deux produits naturels, le miel et le pollen chez le model diabète.

Après 21 jours de traitement prolatif par le miel d'euphorbe (10%), l'extrait du pollenmultifloral (1%), et le mixte -miel et pollen- chez des rats mâles par voie orale(VO), la streptozotocine (STZ) à raison de 60 mg/kg de poids corporel est induite par voie intrapéritonéale (IP), et à une seule dose.

Le test de toxicité aux doses choisie ne présente aucun effet chez tous les lots expérimentaux.

Les résultats obtenus de la glycémie, avant l'induction du diabète par la streptozotocine (STZ), montrent une stabilité dans cette analyse chez tous les rats à tester.

Par ailleurs, après l'induction du diabète, une augmentation hautement significative de la glycémie est remarquable chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Cependant, le traitement des rats diabétiques par le miel (DM) et par le mixte-miel et pollen- (DMP) a révélé un effet hypoglycémiant remarquable; diminution significative par rapport aux rats diabétiques (D).

L'étude histologique montre des lésions au niveau du tissu pancréatique des rats diabétiques (D) par rapport aux rats témoins (T). D'autre part, l'aspect histologique du pancréas des rats diabétiques traités par le miel (DM) et par le mixte -miel et pollen- (DMP) ressemble fortement à celui des rats témoins (T).

L'étude histologique du parenchyme hépatique des rats diabétiques (D) et des rats traités par le pollen (DP) révèle une hépatite modérée traduite par une infiltration lymphocytaire plus marquée chez les rats diabétiques (D).

Les résultats de l'histologie reflètent les résultats des paramètres biochimiques étudiés essentiellement la glycémie, ce qui affirme l'activité antidiabétique du miel étudié.

Cette étude montre que le miel d'euphorbe présente un meilleur effet antidiabétique sous les conditions de la présente expérimentation.

**Mots clés :** diabète, miel d'euphorbe, pollen, glycémie, rats.

## Abstract

The traditional medicine offers alternative remedies such as: medicinal plants and natural products which honey is one of the most important. They possess hypoglycemic properties to control or treat diabetes disease and its complications.

Therefore, they are enriched by a lot of antioxidants that ensure prevention or delay of different pathologies.

The study's objective is to evaluate the antidiabetic activity of two natural products which are honey and pollen in induced diabetes model.

After 21 days of prolative treatment with euphorbia honey(10%), multifloral pollen extract (1%), and the mixture – honey and pollen- in male rats by oral pathway, the streptozotocine (STZ) in proportion of 60 mg/kg body weight is induced by intraperitoneal pathway (IP) with one dose.

The toxicity test of the selected doses represents no effect in all experimental animals.

Before induction with STZ, the glucose level is stable in all tested rats.

Otherwise, after diabetes induction, the increasing level of glucose shows a higher significance in diabetic rats (D) comparatively with control subjects (C).

However, the treated rats with honey (DH) and with the mixture –honey and pollen- (DHP) have shown an hypoglycemic effect appearing in a significant low glucose level comparing with diabetic rats (D).

The histological examination shows damages in the pancreatic tissue in diabetic rats (D) with comparison with controls (C). Whereas, the histological aspect of pancreas in diabetics treated with honey (DM) and treated with the mixture –honey and pollen- (DMP) seem to be very approach to control rats' pancreatic aspect.

The histological study of hepatic tissue in diabetic rats (D) and diabetics treated with pollen(DP) demonstrate a moderate hepatitis with lymphocytic infiltration more noticed in diabetics (D).

The histology's results reflect the results of biochemical parameters essentially blood glucose concentration which confirmed the antidiabetic activity of the studied honey.

This study shows that the euphorbia honey represents a better antidiabetic effect under the conditions of our experimentation.

**Keys words:** diabetes, euphorbia honey, pollen, glycemia, rats.

# SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale

## Revue bibliographique

### Chapitre I : Diabète

1. Introduction.....	1
2. Epidémiologie.....	1
3. Classification.....	3
3.1. Diabète de type 1.....	3
3.2. Diabète de type 2.....	3
4. Sécrétion et mécanisme d'action de l'insuline .....	4
5. Physiopathologie et etiopathogénie.....	4
5.1. Diabète de type 1 .....	4
5.2. Diabète de type 2.....	6
6.Complications.....	7
6.1. Les complications microangiopathiques .....	8
6.2. Les complications macroangiopathiques .....	8
7. Traitements .....	8

### Chapitre II : Phytothérapie

1.Introduction.....	10
2. Plantes antidiabétiques.....	10
2.1. Dans le monde.....	10
2.2. En Algérie.....	12
3. Mécanismes d'action des plantes antidiabétiques.....	15
4. Constituants à effet antidiabétique.....	15
4.1. Alcaloïdes.....	16

4.2. Flavonoïdes.....	16
4.3. Terpénoïdes et Stéroïdes.....	16
4.4. Glycosides .....	16
4.5. Polysaccharides.....	17
4.6. Fibres diététiques .....	17
5. Toxicité des plantes antidiabétiques .....	17

### Chapitre III : Apithérapie

1. Introduction.....	19
2. Le miel.....	19
2.1. Variétés de miels.....	19
2.1.1. Miels monofloraux.....	19
2.1.2. Miels polyfloraux.....	20
2.1.3. Miellat.....	20
2.2. Composition du miel.....	20
2.2.1. Eau.....	20
2.2.2. Sucre.....	20
2.2.3. Vitamines.....	21
2.2.4. Oligo-éléments.....	21
2.2.5. Autres.....	21
2.3. Caractères physico-chimiques du miel .....	22
2.3.1. La viscosité.....	22
2.3.2. La coloration .....	22
2.3.3. La saveur.....	22
2.3.4. La conductibilité thermique.....	22
2.3.5. La conductibilité électrique.....	22
2.3.6. Le degré d'hygroscopie .....	22
2.3.7. Le pH .....	23
2.4. Propriétés apithérapeutiques de miel.....	23
2.4.1. Activité antioxydante.....	23
2.4.2. Action antibactérienne.....	23

2.4.3. Activité anti-inflammatoire.....	24
2.4.4. Action énergétique.....	24
2.4.5. Action antiparasitaire.....	25
2.4.6. Action cicatrisante.....	25
2.4.7. Rôle de vecteur .....	25
2.4.8. Effet antidiabétique .....	25
3. Le pollen.....	28
3.1. Variétés de pollens.....	28
3.2. Composition de pollen .....	28
3.2.1. Eau .....	28
3.2.2. Glucides.....	28
3.2.3. Protéines.....	28
3.2.4. Lipides.....	29
3.2.5. Oligo-éléments.....	29
3.2.6. Vitamines.....	29
3.2.7. Autres.....	29
3.3. Propriétés apithérapeutiques du pollen.....	30
3.3.1. Action tonifiante, stimulante et métabolique.....	31
3.3.2. Action dépurative et antioxydante.....	31
3.3.3. Action antimicrobienne.....	32
3.3.4. Action digestive et anti-inflammatoire .....	32
3.3.5. Activité immunomodulaire .....	32
3.3.6. Activité anticancéreuse .....	32
3.3.7. Action cardio-vasculaire.....	32
3.3.8. Effet antidiabétique.....	33

## Partie expérimentale

### Matériels et méthodes

1. Traitement antidiabétique .....	34
1.1. Miel .....	34
1.2. Pollen.....	34
1.3. Miel et Pollen.....	35

2. Matériel biologique.....	35
2.1. Répartition des rats.....	35
2.2.1. Test de toxicité.....	35
2.1.2. Test de l'activité antidiabétique.....	36
2.1.2.1. Traitement préventif.....	36
2.1.2.2. Induction du diabète.....	36
3. Les paramètres biochimiques étudiés.....	37
3.1. Glycémie.....	37
3.1.1. Mode opératoire.....	37
3.1.2. Calcul.....	38
3.2. Cholestérolémie.....	38
3.2.1. Mode opératoire.....	38
3.2.2. Calcul.....	38
3.3. Triglycéridémie.....	38
3.3.1. Mode opératoire.....	38
3.3.2. Calcul.....	39
3.4. Transaminasémie.....	39
3.4.1. Taux d'aspartate-amino-transférase(ASAT) (GTO).....	39
3.4.1.1. Mode opératoire.....	39
3.4.1.2. Calcul.....	39
3.4.1. Taux d'alanine-aminotransférases(ALAT) (GPT).....	39
3.4.1.1. Mode opératoire.....	40
3.4.1.2. Calcul .....	40
3.5. Créatininémie.....	41
3.5.1. Mode opératoire.....	41
3.5.2. Calcul.....	41
4. Etude histologique.....	41
4.1. Echantillons .....	41
4.2. Protocole.....	42
5. Analyse statistique.....	43

## Résultats et discussion

1. Test de toxicité .....	44
2. Paramètres biologiques étudiés .....	44
2.1. Evolution pondérale .....	44
2.2. La solution consommée.....	46
3. Paramètres biochimiques étudiés.....	47
3.1. La glycémie avant le sacrifice.....	47
3.2. Paramètres biochimiques étudiés après le sacrifice .....	50
3.2.1. La glycémie.....	50
3.2.2. Le taux de cholestérol total sérique .....	51
3.2.3. Le taux des triglycérides sérique .....	52
3.2.4. Le taux de créatinine sérique .....	53
3.2.5. Transaminases TGO, TGP.....	54
4. Etude histologique.....	55
4.1. Histologie du tissu pancréatique .....	55
4.2. Histologie du tissu hépatique .....	57
4.3. Histologie du tissu rénal .....	59
Discussion.....	61
Conclusion et perspectives .....	66
Références bibliographiques	
Annexes	

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Prévalence du diabète de type 2. Données 2013 mondiales et répartition par continent(FID, 2013).....	2
<b>Figure 2</b> : Interaction entre génétique, facteur environnementaux et système immunitaire lors de la destruction auto-immune des cellules ( <a href="http://biologie.univ-mrs.fr">http://biologie.univ-mrs.fr</a> ).....	6
<b>Figure 3</b> : Interaction entre facteurs génétiques et environnementaux dans la pathogénèse du diabète de type 2 ( <a href="http://biologie.univ-mrs.fr">http://biologie.univ-mrs.fr</a> ).....	7
<b>Figure 4</b> : Mécanismes d'action proposés de l'effet antidiabétique du miel (Omotayo et <i>al</i> , 2012).....	27
<b>Figure 5</b> : Miel d'euphorbe, récolte 2017.....	34
<b>Figure 6</b> : Pollen multifloral, récolte 2017.....	34
<b>Figure 7</b> : la répartition des lots d'expérimentation lot des rats diabétiques (D), lot des rats diabétiques traités par le miel DM, le pollen DP, le mixte DMP et le lot des rats témoins T).....	36
<b>Figure 8</b> : Streptozotocine, Sigma 1g.....	37
<b>Figure 9</b> : Evolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 41 jours.....	44
<b>Figure 10</b> : Evolution pondérale moyenne avant induction du diabète chez les rats non traités (D), traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	45
<b>Figure 11</b> : Evolution pondérale moyenne après induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	45
<b>Figure 12</b> : La solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) pendant 6 semaines.....	46
<b>Figure 13</b> : La solution consommée moyenne avant induction du diabète chez les rats non traités (D), traités par le miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	46
<b>Figure 14</b> : La solution consommée moyenne après induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	47
<b>Figure 15</b> : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D) et les rats témoins (T) durant 41 jours.....	48

<b>Figure 16</b> : Le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) durant 41 jours.....	48
<b>Figure 17</b> : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) en fonction du temps.....	49
<b>Figure 18</b> : Le taux de glucose moyenne avant induction du diabètechez les rats non traités (D), traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	49
<b>Figure 19</b> : Le taux de glucose moyenne après induction du diabètechez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	50
<b>Figure 20</b> : Le taux de glucose moyenne chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	51
<b>Figure 21</b> : Le taux de cholestérol total moyen chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	52
<b>Figure 22</b> : Le taux des triglycérides chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	52
<b>Figure 23</b> : Le taux de créatinine chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	53
<b>Figure 24</b> : Le taux desTGO chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	54
<b>Figure 25</b> : Le taux des TGP chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).....	54
<b>Figure 26</b> : Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40).....	56
<b>Figure 27</b> : Coupes histologiques du tissu hépatique chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) (Coloration par l'hématoxyline +éosine) (X40).....	58
<b>Figure 28</b> : Coupes histologiques du tissu rénal chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40).....	60

## Liste des tableaux

**Tableau1:** Les Familles des plantes possédant une activité antidiabétique (Marles et Farnsworth, 1995).....11

**Tableau2:** Les plantes antidiabétiques les plus utilisées traditionnellement. (Marles and Farnsworth, 1995).....11

**Tableau3:** Plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans le nord-ouest et le sud-ouest d'Algérie (Azzi et *al*, 2012).....13

**Tableau4:** Constituants naturels hypoglycémiques (Marles et Farnsworth, 1995).....17

## Liste des abréviations

- **ADA** : American Diabète Association.
- **ADO** : Anti Diabétiques Oraux
- **ALAT** : Alanine Amino Transférase
- **ASAT** : Aspartate Amino Transférase
- **ChT** : Cholestérol Total
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **D** : Diabétiques
- **DID** : Diabète insulino dépendant
- **DM** : Diabétiques traités par le miel
- **DMP** : Diabétiques traités par le mixte
- **DNID** : Diabète Non Insulino Dépendant
- **DP** : Diabétiques traités par le pollen
- **DT1**: Diabète Type 1
- **DT2**: Diabète Type 2
- **FID** : Fédération Internationale du Diabète.
- **GAD** : Glutamic Acid Decarboxylase
- **HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
- **IP** : Intrapéritonéale
- **IPA** : Institut Pasteur d'Alger
- **J** : Jours
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **STZ** : Streptozotocine.
- **T** : Témoins
- **TG** : Tryglycérides
- **TGO** : Transaminase Glutamo-oxaloacétique
- **TGP** : Transaminase Glutamo-Pyruvique
- **VO** : Voie Orale
- **WHO** : World Health Organization

# **Introduction générale**

Le diabète, le mal du siècle, constitue une pathologie chronique aux répercussions très lourdes sur la vie et la santé humaine. Selon l'OMS (2016), le diabète s'accroît de manière exponentielle touchant 422 millions de personnes à travers le monde. Il est considéré une des trois causes majeures de décès après le cancer et les maladies cardio-vasculaires.

Le diabète est un groupe d'affections métaboliques, caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion, d'action d'insuline ou des deux. Il est associé aux complications aiguës conduisant, à long terme, à des atteintes graves de nombreux organes: les yeux, les reins, le cœur, les nerfs, et les vaisseaux.

La médecine moderne connaît une progression dans le traitement du diabète avec des médicaments synthétiques hypoglycémisants. Cependant, ces produits chimiques possèdent plusieurs limites, et effets secondaires, 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: miel, gelée royale, pollen, propolis pour soigner plusieurs pathologies telles que le diabète.

Des études sont destinées vers la recherche des propriétés antidiabétiques et des activités hypoglycémiantes des plantes médicinales ainsi que des produits apicoles utilisés traditionnellement. Ces travaux sont établis pour découvrir de nouveaux remèdes naturels qui sont plus efficaces, moins toxiques et avec moins d'effets secondaires. Néanmoins, ce domaine reste très peu exploité en Algérie.

Notre travail consiste à évaluer l'effet antidiabétique du miel et du pollen sur quelques paramètres biologiques et histologiques, chez des rats rendus diabétiques par la streptozotocine et traités par des solutions de miel, du pollen et du mixte -miel et pollen-.

Cette étude sera répartie en deux parties, la première est une étude bibliographique entamant trois sujets : le diabète, la phytothérapie, et l'apithérapie. La seconde partie concerne l'étude expérimentale qui présente les résultats obtenus en les discutant pour aboutir à la conclusion.

**Revue**  
**Bibliographique**

# **Chapitre I :**

## **Diabète**

## **1. Introduction**

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux conjuguées (**Monnier, 2010**).

L'insuline est une hormone produite par le pancréas, indispensable à la pénétration du glucose sanguin dans les cellules. Lorsqu'elle fait défaut, le taux de sucre augmente dans le sang, or l'organisme est très sensible à ces variations. La chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux (**Executive Summary, Standards of Medical Care in Diabetes, 2012**).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le diabète lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,26g/l (7mmol/l) ou une glycémie mesurée 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale [HGPO]) est supérieure à 2,00 g/l (11,1 mmol/l) à 2 reprises. Ou bien une glycémie mesurée à n'importe quel moment de la journée est supérieure à 2,00 g/l (11,1 mmol/l) à deux reprises seulement si elle s'associe à des symptômes du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée) (**Sachon et al, 2004; WHO, 2006; American Diabetes Association, 2007**).

Il existe plusieurs causes conduisant au diabète dont les 2 principales formes sont le diabète de type 1 (DT1) qui est d'origine auto-immune ou idiopathique, il représente 5 à 10% des diabétiques. Le diabète de type 2 (DT2) qui combine à différents degrés une insulino-résistance et un déficit d'insulino-sécrétion, représente à lui seul environ 90-95% des diabètes (**OMS 2002**).

## **2. Épidémiologie**

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. Les études épidémiologiques ont montré qu'il frappe indistinctement toutes les populations et tous les groupes d'âge (**Barceló, 1996**). À l'échelle mondiale, le nombre de patients diabétiques est en augmentation spectaculaire ces dernières années.

En 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a enregistré 356 millions de diabétiques dans le monde en 2011 (**OMS, 2011 ; WHO, 2011**), et 382 millions en 2013 soit 8,3 % de la population adulte. Si cette tendance se poursuit, 550 millions de personnes environ, soit un adulte sur 10, seront atteints de diabète d'ici 2030,

ce qui représente près de 10 millions de nouveaux cas par an. A noter de plus, que la proportion de personnes atteintes du diabète mais non diagnostiquées est estimée à près de 46% soit environ 175 millions (FID, 2013) (Figure 1).

En Algérie, le diabète représente une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension. Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 millions 500 mille en 2007, et atteindra 10% de la population en 2010 (Dali-Sahi et al, 2012).



**Figure 1** : Prévalence du diabète de type 2. Données 2013 mondiales et répartition par continent (Fédération Internationale du Diabète, 2013).

### 3. Classification

Il est classique de distinguer deux grandes variétés de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2 (**American Diabetes Association, 2009**). A ces deux grandes variétés, ils s'ajoutent d'autres types de diabète qui répondent à des situations spécifiques :

- Le diabète gestationnel : défini comme une intolérance au glucose débutante ou découverte la première fois pendant la grossesse (**Cosson, 2010**) ;
- Et des diabètes relevant de causes diverses : des défauts génétiques des cellules  $\beta$  du pancréas, des défauts génétiques de l'action de l'insuline, des maladies du pancréas exocrine, des endocrinopathies, des toxicités médicamenteuses et chimiques et des causes infectieuses (**Executive Summary, Standards of Medical Care in Diabetes, 2012**).

#### 3.1. Diabète de type 1

Précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant (DID) (**Drouinet *al*, 1999**). Caractérisé par une carence absolue ou quasi absolue de l'insulinosécrétion. Le diabète de type 1 (DT1) se déclare généralement à l'enfance (diabète juvénile) suite à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules des îlots de Langerhans pancréatiques (**OMS, 2002**).

L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules fonctionnelles, ce qui conduit à l'installation des quatre signes cardinaux du diabète de type 1 : polyurie, polydipsie, polyphagie et perte de poids. Ces signaux apparaissent en quelques semaines ou parfois en quelques jours chez des sujets qui jusque-là étaient en bonne santé apparente (**Monnier, 2010**).

Il en existe deux formes: une forme auto-immune, la plus fréquente, dans laquelle une immunité cellulaire anormale détruit les cellules  $\beta$ , et une forme idiopathique, plus rare (**Buyschaert et Hermans, 1998**).

#### 3.2. Diabète de type 2

Anciennement appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) (**Drouinet *al*, 1999**). Ce type de diabète est caractérisé par la conjonction d'une insulino-résistance (moindre sensibilité tissulaire à l'action de l'insuline) et d'un défaut de sécrétion bêta-pancréatique (**Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1997**).

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

#### 4. Sécrétion et mécanisme d'action de l'insuline

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  $\beta$  (Guänard 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).

#### 5. Physiopathologie et étiopathogénie

##### 5.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie chronique caractérisée par la destruction des cellules  $\beta$  qui produisent l'insuline dans le cadre d'une susceptibilité génétique, probablement en réaction à un facteur d'environnement qui reste encore inconnu.

La présence d'anticorps spécifiques circulants, la susceptibilité génétique principalement associée au système CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), et le rôle de l'immunité cellulaire suggèrent fortement une participation auto-immune (Marchand et Thivolet, 2016).

En effet, étant considéré comme une maladie complexe, le diabète de type 1 est soumis à plusieurs mécanismes pour expliquer les causes de son étiologie :

- **Susceptibilité génétique** : le poids de la génétique dans le déterminisme de la maladie est confirmé : 10% des cas sont familiaux, 30% des jumeaux monozygotes sont concordants pour la maladie (Grimaudet al, 1999). Deux sites potentiellement impliqués dans la susceptibilité génétique à la maladie sont considérés comme des déterminants majeurs :

\*La région (IDDM1) située sur le chromosome 6 (6p21) qui intervient pour 50% de l'ensemble de la prédisposition génétique. Le génotype conférant le risque le plus élevé est représenté par une hétérozygotie DR3-DQ2/ DR4-DQ8 (Redondo et al, 2008).

\*La région (IDDM2) représente environ 10% du risque génétique. C'est la région promotrice du gène de l'insuline, située sur le chromosome 11 (**Lewet *al*, 2000**).

- **Insulite auto-immune** : la lésion primordiale du diabète de type 1 est représentée par l'insulite ou infiltration cellulaire des îlots de Langerhans. L'insulite comporte principalement l'infiltration d'abord macrophagique, puis lymphocytaire T (CD4 et CD8).

La présence et l'action de ces cellules lymphocytaires ainsi que les cytokines telles que l'Interleukine (IL-1) et TNF participent à la lyse des cellules productrices d'insuline (**Willcox *et al*, 2009**).

- **Marqueurs immunologiques** : la présence d'anticorps anti-îlots (ICA) est très spécifique du diabète, et leur identification a permis d'améliorer le diagnostic humoral de l'auto-immunité pancréatique. La réaction auto-immune des anticorps est dirigée principalement contre les autoantigènes GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) identifiés par l'équipe de Baekskof en 1994 (**Kim *et al*, 1994**).

- **Facteurs environnementaux** : il y a bien dans notre environnement des facteurs isolés qui favorisent le diabète de type 1, dont leur détermination n'est proposée que par des hypothèses :

\*des changements de la sensibilité à l'insuline liés à l'épidémie de l'obésité (**Wilkin, 2001**) ;

\*une amélioration des conditions d'hygiène de vie altérant l'éducation du système immunitaire (**Cooke, 2009**) ;

\*la présence de virus diabéto-gènes dans l'environnement (tels virus de la rubéole congénitale, oreillons, coxsackie B, virus Epstein-Barr) (**Ginsberg-Fellner *et al*, 1984 ; Raverot, 2004**)

(**Figure 2**).



**Figure 2 :** Interaction entre génétique, facteurs environnementaux et système immunitaire lors de la destruction auto-immune des cellules (<http://biologie.univ-mrs.fr>).

## 5.2. Diabète de type 2

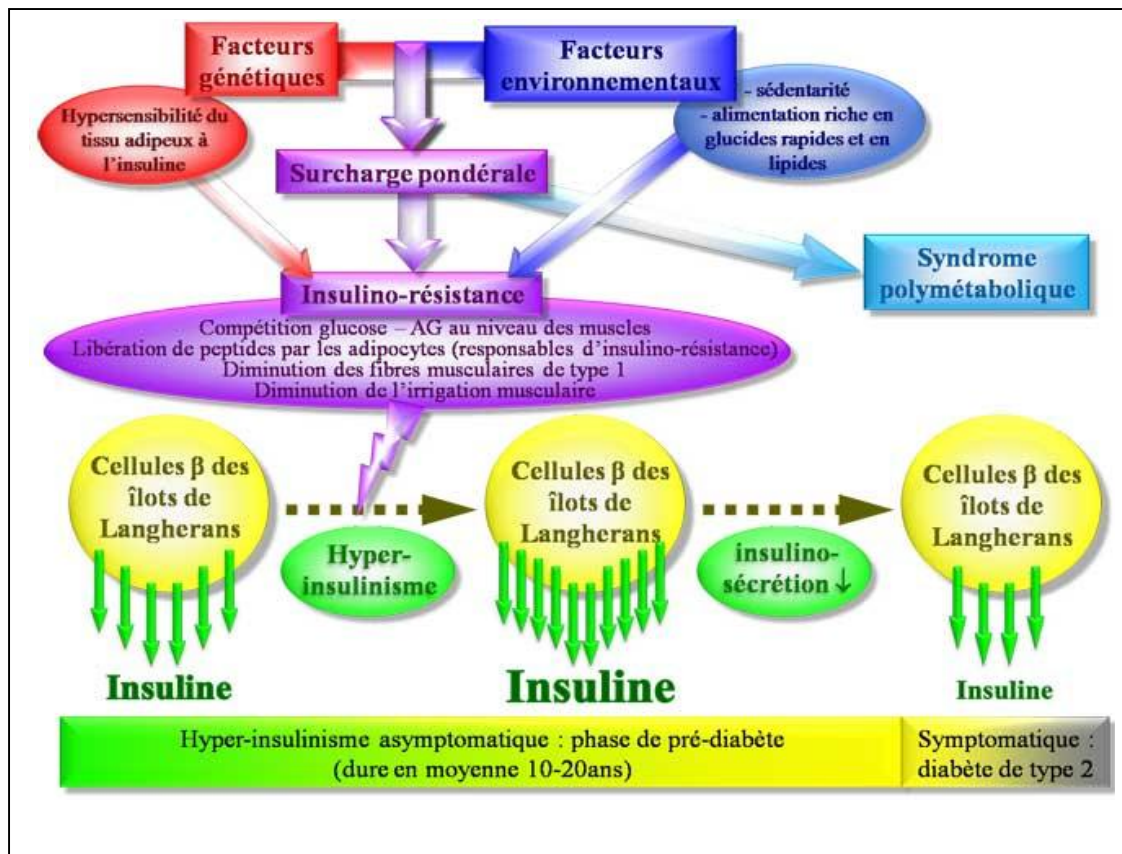
Le diabète de type 2 (DT2) apparaît le plus souvent comme une maladie polygénique (70 à 85%) à début tardif (**Velhoet Froguel, 1997**) ; hétérogène et multifactorielle résultant à la fois de facteurs génétiques de prédisposition et de facteurs d'environnement (**Halimiet al, 1999** ; **Östenson et al, 2001**).

En effet, la part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très importante puisqu'il a été estimé que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont. Le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est de près de 90% (**Féry et Paquot, 2005**).

Le facteur environnemental le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement à répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète présentent un excès pondéral (**Monnier, 2010**).

La sédentarité, de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur.

Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète (**Figure 3**).



**Figure 3** : Interaction entre facteurs génétiques et environnementaux dans la pathogénèse du diabète de type 2(<http://biologie.univ-mrs.fr>).

## 6. Complications

Les complications du diabète sont importantes et sont de deux types : des complications aiguës qui sont plus répandues chez le diabète de type 1 et d'autres chroniques qui se trouvent chez les deux types 1 et 2 (**Capet et al, 1999**).

Les complications métaboliques aiguës du diabète sont présentées par des accidents hypoglycémiques et trois complications hyperglycémiques du diabète : acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (anciennement appelé coma hyperosmolaire) et acidose lactique (**Orbanet Ichai, 2008**).

Les complications chroniques, aussi bien de type 1, que de type 2, sont classiquement divisées en deux catégories:

**6.1. Les complications microangiopathiques** : rétinopathie, néphropathie et neuropathie dont le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique ;

- Rétinopathie : est une complication fréquente qui touche plus de 50% des diabétiques après 15 ans d'évolution du diabète. Diagnostiquée lors d'un examen du fond d'œil, elle est responsable, à terme, de cécité.
- Néphropathie : elle touche préférentiellement les diabétiques de type 1 : 50% des malades en sont atteints. Cette complication évolue en plusieurs étapes et débute par une protéinurie discrète, couramment appelée micro-albuminurie, qui traduit des défauts anatomiques au niveau des glomérules rénaux. La néphropathie évolue à long terme vers une insuffisance rénale chronique.
- Neuropathie : c'est la complication la plus fréquente et la plus précoce du diabète sucré. Sa manifestation la plus commune est l'atteinte quasi exclusive des membres inférieurs (**Monnier et Thuan, 2007**).

**6.2. Les complications macroangiopathiques** : touchent toutes les artères de l'organisme mais se manifestent principalement au niveau des artères coronaires et cérébrales, et des membres inférieurs. Les principaux facteurs de risque associés sont l'âge, le sexe, l'obésité, le tabagisme, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie (**Monnier et Thuan, 2007**).

## **7. Traitements**

L'insuline de synthèse est le traitement incontournable du diabète de type 1 (**Zinman, 1989**). Ce traitement doit être mis en œuvre dès la découverte de cette pathologie (**Eisenbarth, 1986**).

Le traitement de diabète de type 2 comporte deux aspects :

\* Mesures hygiéno-diététiques : consistent en la lutte contre la sédentarité, l'obésité et les mauvaises habitudes alimentaires par des programmes de santé et d'éducation sanitaire (**OMS, 1985 ; Grimaldi, 2005**).

\* Traitements médicamenteux : assurés par l'intervention des antidiabétiques oraux (ADO) qui sont classés selon leur mode d'action en trois principales catégories :

-Les sulfamides (ex Amarel®, Diamicon®) : stimulent l'insulinosécrétion en sensibilisant les cellules à l'action du glucose, et n'agissent probablement pas sur l'insulinorésistance (**Dey et al, 2002**).

- Les biguanides (ex : metformine ; Glucophage®) n'agissent pas sur la sécrétion insulinaire, ce sont des potentialisateurs d'effets de l'insuline (**Thulé, 2012**).

- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (ex : Glucor®, Diastabol®) peu utilisés. Ils atténuent la glycémie post-prandiale par leur action directe comme agent inhibiteur des alpha-glucosidases intestinales en ralentissant la digestion des polysaccharides (**Hermans, 1998**).

Comme tout médicaments ; les ADO entraînent des effets secondaires pouvant se manifester à des degrés variables chez certains patients traités. En effet, l'effet indésirable le plus redoutable est le coma hypoglycémique, ainsi que le coma acidocétosique.

Il existe par ailleurs d'autres effets secondaires plus fréquents mais moins graves, à savoir ; des troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales) ; des troubles dermatologiques (urticaire, photosensibilité) ; des troubles hépatiques et rénaux (**Monnier, 2010**).

Cette situation (les effets secondaires) justifie l'orientation vers d'autres alternatives thérapeutiques, notamment la médecine traditionnelle ; particulièrement la thérapie par les plantes « phytothérapie » et la thérapie par les produits de l'abeille « Apithérapie ».

Ces formes de thérapies ouvrent des perspectives non négligeables, vu leur origine naturelle non pourvoyeuse d'effets secondaires.

# **Chapitre II :**

# **Phytothérapie**

## **1. Introduction**

La phytothérapie provient étymologiquement de deux mots grecs « *phyton* » qui signifie plante et « *therapein* » qui signifie soigner (Carillon, 2009).

Les premières traces de l'utilisation des plantes médicinales ont été découvertes en Chine, 5000 ans avant Jésus-Christ. Il existe 250 000 espèces de plantes supérieures connues sur la terre, et plus de 85 000 espèces de plantes sont médicinales (Sangeeta et al, 2016).

Ces dernières sont toutes les plantes qui contiennent une ou plusieurs substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse des drogues utiles (Sofowora, 2010).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, plus de 80% de la population mondiale ont recours à la médecine et à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé (Sangeeta et al, 2016).

Dans le domaine de soin par les plantes, deux tendances majeures se distinguent :

### ➤ **La phytothérapie moderne :**

Ce concept s'appuie sur des connaissances biochimiques, cherchant à soulager des symptômes grâce à des principes actifs identifiés, testés cliniquement et contenus dans les plantes médicinales.

### ➤ **La phytothérapie traditionnelle :**

Cette approche reprend des usages ancestraux, empiriques et qui repose sur une démarche holistique, elle utilise les effets de la plante totale sur l'individu dans sa globalité (Carillon, 2009).

## **2. Les plantes antidiabétiques**

**2.1. Dans le monde** Dans le monde, environ 800 espèces de plantes ont été recensées pour leurs propriétés antidiabétiques. Diverses espèces de plantes ont été utilisées pour la prévention ou la maîtrise du diabète par les américains, les chinois, les sud-américains et les indiens (Mentreddy et al, 2005).

De nombreuses plantes sont considérées traditionnellement comme antidiabétiques, certaines sont à l'origine de la mise au point de médicaments telle que la metformine grâce à *Galega officinalis* (Oubré et al, 1997 ; Grover et al, 2002).

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

**Tableau1** :Les Familles des plantes possédant une activité antidiabétique(Marles et Farnsworth, 1995).

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

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

**Tableau2** :Les plantes antidiabétiques les plus utilisées traditionnellement (Marles etFarnsworth, 1995).

Nom scientifique	Pays
CUCURBITACEES <i>Momordicacharantia</i>	ArabieSaoudite, Afrique de l'Ouest, Pakistan, Inde, Sri Lanka, Thaïlande, Fiji, Birmanie, Panama, Porto Rico, Belize, Jamaïque, Angleterre.
APOCYNACEES <i>Catharanthusroseus</i>	Australie, Angleterre, Thaïlande, Natal, Mozambique, Inde, Philippines, Vietnam, Dominicain, Jamaïque.
ANACARDIACEES <i>Anacardiumoccidentale</i>	Equateur, Colombie, Mexique, Venezuela, Jamaica, Madagascar, Inde, Thailand, Angleterre
MYRTACEES <i>Syzygiumcumini</i>  <i>Eucalyptus globulus</i>	Inde, Pakistan, Thaïlande, inde de l'Ouest, USA, Portugal Inde de l'Ouest, Mexique, Guatemala, Chine
FABACEES <i>Lupinusalbus</i>	Îles de Canarie, Inde, Portugal, Maroc

<i>Trigonelfafoenum-graecum</i>	Egypte, France, Inde
LILIACEES <i>Aloe vera</i> <i>Allium cepa</i> <i>Allium sativum</i>	Haïti, Inde, Tunisie, Kuwait, ArabieSaoudite Inde, ArabieSaoudite, Afrique du Nord, Pérou Inde, ArabieSaoudite, Mexique, Venezuela
BIGNONIACEES <i>Tecomastans</i>	Inde, Mexique, Guatemala, îles de Vancouver, Cuba
URTICACEES <i>Urticadioica</i>	Angleterre, Amérique, Guatemala, Népal, Inde
ASTERACEES <i>Taraxacumofficjnale</i>	Europe, Costa Rica, Mexique, Amérique
CYPERACEES <i>Kyllingamonocephala</i>	Inde, Ethiopie, Indonésie, Amérique du Sud
EUPHORBIACEES <i>Phyllanthusemblica</i> <i>Phylfanthusniruri</i>	Inde, Népal, Tibet, Pakistan Indonésie, Inde,Inde l'Ouest, Brésil
MELIACEES <i>Azadirachtaindica</i>	Inde, Fiji, ArabeSaoudite, Trinité
MORACEES <i>Morusalba</i>	Inde, Chine, Pérou
ROSACEES <i>Poteriumancistroides</i>	Espagne, Grèce, Syrie,
APIACEES <i>Daucuscarota</i>	Inde, Chine,Angleterre, Amérique

## 2.2. EnAlgérie

L'Algérie est caractériséepar une diversité climatique : le climat méditerranéen au nord d'Algérie, le climat semi-aride, et le climat aride du sud algérien. Ce qui favorise la croissance et le développement de la flore des plantes médicinales et aromatiques (**Azzi et al, 2012**).

Ce pays regorge un héritage riche en plantes médicinales très diversifiées. Elles sont prescrites par les guérisseurs traditionnels pour traiter plusieurs pathologies y compris le

diabète et les maladies cardiovasculaires (Bellakhdar et al, 1991; Ziyat et al, 1997; Eddouks et al, 2002).

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

**Tableau 3** : Plantes médicinales utilisées dans le traitement du diabète dans le nord-ouest et le sud-ouest d'Algérie (Azzi et al, 2012).

Famille	Nom scientifique	Nom français	Partie utilisée	Préparation
Amarantacées	<i>Atriplexhalimus L</i>	Atriplex	Feuille	Décoction
	<i>Allium sativum L</i>	Ail	Bulbe	Brut
	<i>Allium cepa</i>	Oignon	Bulbe	Brut
Apiacées	<i>Apiumgraveolens L</i>	Céleri		Décoction
	<i>Petroselinum crispum</i>	Persil	Grains, partie aérienne	Décoction, brut
Apocynacées	<i>Nerium oleander L</i>	Laurier rose	Feuille	Décoction,
	<i>Artemisia absinthium L</i>	Absinthe	Partie aérienne	macération, infusion. Infusion
Asteracées	<i>Helianthus annuus L</i>	Tournesol	Racines	Poudre
	<i>Arctiumlappa L</i>	Bardane	Racines, feuille, fleurs,	
Berbéridacées	<i>Berberisvulgaris L</i>	L'épine-vinette	Feuilles, racines	Décoction, Infusion
Brassicacées	<i>Lepidium sativum L</i>	Resson alénoise	Racines	Décoction
Cactacées	<i>Opuntia ficus indica L</i>	Figuier de Barbarie	Fleurs	Décoction
Capparacées	<i>Capparis spinosa L</i>	Câprier	Partie aérienne	Décoction
Cucurbitacées	<i>Citrullus colocynthis L</i>	Coloquinte	Fruits	Usage externe, macération
Cupressacées	<i>Tetraclinis articulata (Vahl)</i>	Thuya	Feuilles	Macération
Fabacées	<i>Lupinus albus L</i>	Lupin blanc	Graines	Décoction, macération, poudre
	<i>Trigonella foenum-graecum L</i>	Fenugrec		

Gentianacées	<i>Centaurium erythraea</i>	Petite centaurée	Partie aérienne	Infusion
Géraniacées	<i>Geranium robertianum L</i>	Géranium Robert	Feuille, fleurs	Infusion
Lamiacées	<i>Lavandula stoechas</i>	Lavande	Feuilles	Décoction, Infusion
Lauracées	<i>Laurus nobilis L</i>	Laurier	Feuilles	Infusion
Lythracées	<i>Lawsonia inermis L</i> <i>Punica granatum L</i>	Henné Grenadier	Feuilles péricarpe	Décoction Décoction, Poudre
Moracées	<i>Ficus carica L</i>	Figuier	Feuilles, fruits	Décoction Brut
Myrtacées	<i>Eucalyptus globulus Labill.</i>	Eucalyptus	Feuilles, fruits	Décoction
Oléacées	<i>Olea europaea L</i>	Olivier	Feuilles, fruits	Décoction, infusion, huile
Pedaliacées	<i>Sesamum indicum L</i>	Sésame	Graines	Infusion
Plantaginacées	<i>Globularia alypum L</i>	Globulaire	Graines	Décoction, infusion
Ranunculacées	<i>Nigella arvensis L</i>	Nigelle	Graines	Décoction, poudre
Rhamnaceae	<i>Ziziphus lotus Lam</i>	Jujubier	Feuilles	Poudre
Rosacées	<i>Prunus dulcis</i>	Amandier	Graines	Décoction, infusion
Salicacées	<i>Populus nigra L</i>	Peuplier noir	Feuilles	Décoction
Solanacées	<i>Capsicum frutescens L</i>	Piment de Cayenne	Graines	Brut
Théacées	<i>Camellia sinensis L Kuntze</i>	Thé vert	Feuilles	Décoction, infusion
Urticacées	<i>Urtica dioica L</i>	Ortie	Partie aérienne	Infusion
Verbenaceae	<i>Aloysia citriodora</i>	Verveine	Feuilles	Décoction,
Xanthorrhoeacées	<i>Aloevera L Burm.f.</i>	Aloès	Feuilles	Infusion
Zingibéracées	<i>Zingiber officinale</i>	Gingembre	Rhizome	Macération
Zygophyllacées	<i>Peganum harmala L</i>	Harmel	Graines	Macération

### **3. Mécanismes d'action des plantes antidiabétiques**

L'activité antidiabétique des plantes dépend d'une variété de mécanismes :

- Inhibition de la réabsorption rénale du glucose.
- Stimulation de la sécrétion d'insuline à partir des cellules  $\beta$  de Langerhans et/ ou inhibition du processus de la dégradation de l'insuline.
- Diminution de l'activité du Cortisol.
- Réduction de la résistance à l'insuline.
- Apport de quelques éléments nécessaires tels que: le calcium, le zinc, le magnésium, le manganèse et le cuivre pour les cellules  $\beta$ .
- Régénération et/ou réparation des cellules  $\beta$  pancréatiques.
- Augmentation de taille et du nombre des cellules dans les îlots de Langerhans.
- Stimulation de la sécrétion d'insuline.
- Stimulation de la glycogénèse et de la glycolyse hépatique.
- Inhibition de  $\beta$ -galactosidase,  $\alpha$ -glucosidase et  $\alpha$ -amylase.
- Effet protecteur sur la destruction des cellules  $\beta$ .
- Amélioration dans la digestion et la réduction dans le sucre et l'urée sanguine.
- Prévention de la conversion pathologique de l'amidon en glucose (Manisha et al, 2007).

### **4. Les constituants à effet antidiabétique**

Les plantes possèdent deux groupes distincts de métabolites: les métabolites primaires et les métabolites dites « secondaires ». Ces composés interviennent dans les relations de la plante avec les êtres vivants qui l'entourent.

Il existe plus de 200 000 métabolites secondaires, dont plus de 200 présentent une activité hypoglycémiant (Marles et Farnsworth, 1995 ; Lamba et al, 2000 ; Sanjay, 2002).

Des composés avec différentes structures mais avec la même activité thérapeutique sont isolés de différentes espèces de plantes. En effet, ils réagissent comme des molécules actives pour traiter plusieurs pathologies.

Plusieurs constituants comme les alcaloïdes, les glycosides, les flavonoïdes, les saponines, les fibres diététiques, les polysaccharides, les glycolipides, les peptidoglycanes, les acides aminés et autres obtenus de différentes sources de plantes sont rapportés comme de agents hypoglycémiques puissants (Switi et al, 2014).

#### **4.1. Alcaloïdes**

Les alcaloïdes exercent une large gamme d'activités antidiabétiques à travers différents mécanismes(Switi et al, 2014).

#### **4.2. Flavonoïdes**

Dans le règne des plantes, les flavonoïdes sont largement distribués. Ils sont classés en différentes catégories : les flavones, les flavonols, les flavanones, les flavanonols, les isoflavones, les isoflavanones, les chalcones, les auronones et les anthocyanes (**Harborne et Williams, 2000 ; Kuresh et al, 2002**).

Les flavonoïdes renferment des propriétés pharmacologiques et certains d'entre eux possèdent un potentiel hypoglycémique. Ces composés peuvent améliorer l'altération du glucose et le métabolisme oxydatif de différents stades de diabète (**Switi et al, 2014**).

#### **4.3. Terpénoïdes et Stéroïdes**

Au moins 4000 terpénoïdes sont connus, ils sont des précurseurs des stéroïdes dans le végétal et l'animal. Plusieurs terpènes et stéroïdes apparaissent libres, mais d'autres sont présents comme des glycosides. Les glycosides triterpénoïdiens et stéroïdiens sont en collectivité des saponines. La littérature confirme que les terpénoïdes peuvent réduire l'hyperglycémie(**Switi et al, 2014**).

#### **4.4. Glycosides**

Les glycosides sont présents dans chaque plante médicinale, ils ont une vaste efficacité thérapeutique. Ils sont des principes bioactifs glycosylés dont les aglycones sont constitués des alcaloïdes, vitamines, polyphénols, stéroïdes, terpénoïdes ou antibiotiques...etc. combinés au mono- ou oligosaccharide ou au acide uronique(**Bernhoft, 2010**).

Ces composés renferment un effet antidiabétique avec multiples modes d'action tels que: la prévention de la conversion d'amidon en sucre, la diminution de taux du sucre dans l'urine, la réduction de la soif, et l'inhibition d'aldose réductase et glucosidase(**Switi et al, 2014**).

#### 4.5. Polysaccharides

Les polysaccharides réagissent par différents mécanismes : par l'augmentation du taux d'insuline, la réduction de taux du glucose, et l'amélioration de la tolérance du glucose.

Plusieurs polysaccharides ont prouvé un effet bénéfique pour le traitement de l'hyperglycémie (Switi et al, 2014).

#### 4.6. Fibres diététiques

Les fibres diététiques régulent le sucre dans le sang, ce qui peut mener à la réduction des taux du glucose et d'insuline chez les patients diabétiques et peut diminuer le risque du diabète (Switi et al, 2014).

Le tableau suivant rassemble quelques constituants naturels ayant un effet hypoglycémiant.

**Tableau 4 :** Constituants naturels hypoglycémiques (Marles et Farnsworth, 1995).

Classe chimique	Nombre actif	Classe chimique	Nombre actif
Alcaloïdes	38	Peptides et amines	15
Carbohydrates	66	Phénols (simple)	4
Coumarines	4	Phénolpropanoïdes	1
Cyanogéniques	1	Stéroïdes	7
Flavonoïdes	7	Stilbènes	1
Glycopeptides	20	Composés de Sulfure	2
Selsinorganiques	3	Terpénoides	17
Iridoïdes	4	Vitamines	2
Lipides	6	Xanthines	1

#### 5. Toxicité des plantes antidiabétiques

Le un tiers (377) d'espèces de plantes associées au traitement du diabète est considérée toxique.

Dans certains cas comme celui de l'ingestion de fruit mur du l'akée (*Blighiasapida*), la toxicité est exprimée par une chute de glycémie causée par les constituants : hypoglycine A et B.

D'autres effets toxicologiques de plantes peuvent se traduire en une hypoglycémie. Ces impacts sont l'hépatotoxicité ou l'effet bloquant de  $\beta$ -adrénergique.

Plusieurs plantes, utilisées pour traiter le diabète ou prouvant expérimentalement des propriétés hypoglycémiantes, possèdent des effets toxiques indépendants de leur effet désiré.

La toxicité est influencée par la partie de la plante, la méthode de la préparation, la voie de l'administration, et l'organisme à tester.

La très faible dose de certains médicaments toxiques assure un effet thérapeutique important, tandis que la forte dose des autres médicaments ayant une faible toxicité est demandée pour achever l'effet recherché. Dans ce cas, l'information sur le ratio de la médiane dose létale et la médiane dose effective (DL50/DE50), ou bien le Facteur de Certain Sécurité (DL1/DE99) doit être décelée.

Allergénicité et photosensibilisation sont d'autres aspects de toxicité, elles doivent être révélées par des tests de toxicité (Marles et Farnsworth, 1995).

# **Chapitre III :**

# **Apithérapie**

## **1. Introduction**

L'apithérapie, ce terme renferme deux racines «api» et «therapeia» qui veulent dire respectivement «abeille» et «cure».

Cette discipline a été mise en lumière depuis 6000 ans avant Jésus-Christ. Les sumériens avaient utilisé le miel pour traiter les infections.

C'est une forme de médecine qui est en voie d'évolution en fonction des plantes butinées et de l'abeille elle-même, contrairement à certaines molécules synthétiques comme les antibiotiques, par exemple, qui font l'objet de phénomènes de résistance observés chez certains germes pathogènes.

Cette thérapeutique utilise les produits de la ruche : miel, pollen, propolis, gelée royale... pour prévenir, soulager et/ ou soigner les pathologies (**Blanc, 2010**).

## **2. Le miel**

La thérapie par le miel trouve ses origines à 2700 ans avant Jésus-Christ. En Irak, des tablettes d'argile, parlant du miel comme médicament, ont été découvertes (**Olivier, 2005**).

Des textes égyptiens vieux de plus de 2000 ans ou encore chinois faisaient mention des propriétés médicinales du miel (soigne les blessures, affections du tube digestif, des reins, cicatrisant).

Le miel se définit comme « Une substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant de parties vivantes des plantes ou des excréments laissés sur celles-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment en les combinant avec des matières spécifiques propres, déposent, déshydratent, entreposent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche » (**Raoul, 1992**).

### **2.1. Variétés de miels**

#### **2.1.1. Miels monofloraux**

Les miels monofloraux ou les miels crus sont élaborés à partir de nectar ou de miellat d'une seule espèce végétale. Ils sont assez difficiles à produire car il faut identifier précisément la variété de fleur ou de plante. Le miel d'acacia, d'aubépine, d'avocatier, de cerisier, de citronnier, d'eucalyptus ainsi que le miel d'arbousier sont des miels de variété monoflorale (**Fournier, 2009; Cherbuliez et Roch, 2003**).

### **2.1.2. Miels polyfloraux**

Ce sont des miels produits à partir de nectar et/ ou de miellat venant de multiples espèces végétales. Ils sont les plus fréquents. Un miel est caractérisé par l'origine géographique, la saison, le type de paysage où la flore est bien identifiée (maquis, forêt, plaine, montagne...) ou par une appellation générale comme « miel toutes fleurs ».

Dans ce type, aucune fleur, espèce végétale ou plante n'a de dominance sur les autres. Ces miels ont une couleur qui varie entre le jaune clair et le brun, et leur texture est crémeuse (Clement, 2002; Olivier, 2005).

### **2.1.3. Miellat**

Le miellat est une substance produite par certaines espèces d'insectes (cigales, pucerons ou encore cochenille) qui prélèvent la sève des tissus végétaux et la rejettent après transformation dans le tube digestif, cette déjection étant butinée par l'abeille. Ce miel est nommé un miel de miellat ou miel de forêt.

Les miels de miellat sont moins riches en sucres que les miels de nectar, mais plus riches en minéraux et en oligo-éléments. En général, ils ont une couleur foncée et un goût plutôt prononcé. Citant l'exemple des miels de Sapin, de Chêne ou de forêt (miel polyfloral) (Cousin, 2010; Lefief-Delkourt, 2010).

## **2.2. Composition de miel**

La composition du miel dépend de différents facteurs tels que : les espèces végétales butinées, la race des abeilles, l'état de la colonie...etc. Les proportions des constituants sont variables d'un miel à un autre.

### **2.2.1. Eau**

L'eau est un des constituants les plus importants du miel, il provient du nectar butiné par les abeilles. Elle est comprise entre 17% et 19%, au-delà de 19%, le miel va être fermenté et ne sera pas consommable, exceptionnellement au miel de bruyère callune qui en contient jusqu'à 23% (Olivier, 2005; Fournier, 2009).

### **2.2.2. Sucre**

Le miel comporte de 75% à 80% de sucres venant du nectar des fleurs. Ce produit contient une quinzaine de sucres qui ne sont jamais présents à la fois. Ce sont les monosaccharides comme :

le glucose; le lévulose; et le fructose, qui sont présents principalement et en faible proportion, ils sont directement assimilables par l'organisme. Ainsi il incorpore des polysaccharides tels que le maltose et le saccharose (Cornaraet *al*, 2017).

### **2.2.3. Vitamines**

Les vitamines sont présentes dans le miel avec une faible proportion: La vitamine B1(thiamine) qui assure l'assimilation des glucides; la vitamine B2 (riboflavine) qui joue un rôle dans les phénomènes de croissance et de régénération tissulaire; la vitamine B3 (nicotinamide); la vitamine B5 (pantothénique) qui influence le métabolisme des lipides et des glucides, et des protéides; la vitamine B6(pyridoxine) qui prévient les troubles de la croissance et qui protège la peau; la vitamine B8 (biotine); la vitamine B9 (acide folique) qui influe sur les mécanismes de croissance; la vitamine C (acide ascorbique); la provitamine A et les vitamines D et k(Olivier, 2005; Fournier, 2009; Cousin, 2010).

### **2.2.4. Oligo-éléments**

La plupart des miels contiennent du calcium, et du potassium qui sont plus abondants, ainsi que du cuivre, du fer, du manganèse, du magnésium, du silicium, du phosphore, du sodium, du chlore, et du soufre qui se retrouvent en traces. Ces éléments minéraux dépendent du type de sol, ils sont plus abondants dans les miels foncés(Cornaraet *al*, 2017).

### **2.2.5. Autres**

Il existe du pollen à raison de 1%, ce qui amène les vitamines de B1 à B9. Ces grains de pollen donnent l'origine géobotanique du miel.

Les acides aminés sont présents dont la proline est la plus abondante, ainsi que l'acide glutamique, alanine, phénylalanine, tyrosine, leucine, isoleucine, et autres acides aminés provenant des sécrétions salivaires des abeilles, les acides organiques, et les substances aromatiques dont 500 substances volatiles sont présentes dans plusieurs types de miel. Les phénols sont les composés phytochimiques les plus abondants, souvent compris entre 50 et 500mg/kg. Leur teneur dépend de l'origine florale donnant la couleur au miel.

Le miel renferme d'autres matières comme les acides gras, et les protéines en faibles quantités :de 0.1-1.5% dans le miel du l'est *A. mellifera*, et de 0.1-3.0% dans le miel asiatique *A. cerana*. Les peptides les plus abondants sont :la défensine-1 et les isoformes de protéine de la gelée royale.

De plus, des enzymes sont présentes comme : amylase, glucose oxydase, -glucosidase, catalase, acide phosphatase. Ces enzymes sont apportées par les abeilles, elles sont fragiles et la chaleur peut les détruire, ainsi que des antibiotiques naturels appelés les inhibines (Cornaraet *al*, 2017).

Le miel est dépourvu de lipides sauf ce qui provient des microparticules de cire par défaut de filtration sans conséquences.

Des germes inhibés (bactéries et levures) sont présents dans le miel, ce qui demande une teneur en eau inférieure à 19% évitant la fermentation, et des conditions d'extraction et de traitement du miel encadrées par des règles d'hygiène, d'aération et de stockage (Olivier, 2005; Domerego et *al*, 2007; Cousin, 2010; Darrigol, 1979).

### **2.3. Caractères physico-chimiques du miel**

Afin de distinguer entre les différents types de miels existants et évaluer la qualité de chaque type, de multiples caractéristiques sont prises en considération :

#### **2.3.1. La viscosité**

Un caractère important pour la production du miel, elle dépend de la teneur en eau, de la température et de la composition chimique.

#### **2.3.2. La coloration**

La coloration du miel varie en fonction des espèces végétales visitées par les abeilles et peut aller du blanc au noir, en passant par toutes les tonalités de jaune et d'orange. Plus le miel est clair, moins il est riche en minéraux et inversement.

#### **2.3.3. La saveur**

Elle est plus ou moins sucrée et aromatique, d'odeur variable.

#### **2.3.4. La conductibilité thermique**

Ce critère permet de différencier les miels, des miels miellats, mais en général, le miel n'est pas un bon conducteur.

#### **2.3.5. La conductibilité électrique**

Sa conductibilité électrique varie en fonction de ses teneurs en eau et en matières minérales.

#### **2.3.6. Le degré d'hygroscopie**

Cette caractéristique permet d'apprécier la conservation du miel.

### 2.3.7. LepH

Le pH est de 3.9 grâce à la présence d'acides organiques, notamment l'acide gluconique qui résulte de la transformation du glucose par l'action d'une bactérie (*Gluconobacter*) lors de la maturation du miel.

Le miel contient aussi de l'acide acétique, citrique, lactique, formique, et l'acide succinique (Blanc, 2010).

### 2.4. Propriétés apithérapeutiques de miel

Le miel présente une innocuité absolue et une parfaite tolérance, même à doses très élevées. Il peut prétendre à de nombreux avantages nutritionnels et énergétiques.

Ainsi, il possède une action dynamisante, apéritive, anti-oxydante (par la -carotène, les polyphénols...), il facilite l'assimilation d'autres aliments grâce à la présence d'enzymes (amylase...), il exerce une action positive sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant en bas-âge, améliore l'assimilation du calcium et du magnésium dans les os, il a également des actions antianémique (fer, vitamines B6 et B9), antiseptique, antitoxique, digestive (réduit l'acidité gastrique), béchique, émolliente, fébrifuge, laxative, cardio-protectrice (vitamines B6 et B9 préservant la fluidité sanguine), hépato-protectrice, sédative, cicatrisante, hypotensive (Gheldolf et Engeseth, 2002).

#### 2.4.1. Activité antioxydante

En général, les phénols sont des contributeurs importants pour la capacité antioxydante du miel. La composition phénolique est diversifiée ce qui assure une large gamme de pouvoirs antioxydants du miel (Cornara et al, 2017).

#### 2.4.2. Action antibactérienne

Elle a deux origines: l'eau oxygénée produite par l'abeille et les divers composés chimiques issus de la source florale.

Une étude in-vitro réalisée sur une souche de *Staphylococcus aureus* a mis en évidence la variabilité de l'effet antibactérien des miels, en fonction de leurs origines botaniques.

D'autres études ont montré l'action de divers miels, sous différentes conditions (dilutions) et sur plusieurs types de souches, confirmant l'action plus ou moins forte de ceux-ci, les *Staphylocoques* se montrant les plus sensibles et les *Klebsiellales* plus résistants. Ainsi, des concentrations minimales inhibitrices ont été mises en évidence pour chaque miel et il a été démontré que ce produit de la ruche conservait son activité antibactérienne deux mois à 14°C

à l'abri de la lumière (le miel étant photosensible) et que l'ajout d'huiles essentielles renforçait cette action.

De même, plusieurs études pratiquées sur différentes souches de streptocoques ont révélé que le miel était pauvre en saccharose, un des sucres les plus fermentescibles, souvent à l'origine des caries. Le miel, de faible adhérence sur les dents associé à ses caractéristiques hydrophiles tend ainsi à montrer que ce n'est pas un aliment aussi cariogène que l'on pourrait penser. D'autres études ont prouvé que les miels foncés des forêts de conifères présentaient une très forte activité antibactérienne comme les miels de *Manuka* (originaire de Nouvelle-Zélande) ou de *Leptospermus folium* (originaire d'Australie), ceux-ci montrant leur efficacité contre l'*Helicobacter pylori* impliquée dans l'ulcère de l'estomac (Cornara et al, 2017).

#### 2.4.3. Activité anti-inflammatoire

Un extrait de miel multifloral Italien contenant des flavonoïdes tels que : daidzéine, apigénine, génistéine, lutéoline, kaempférol, quercétine, et chrysin, a inhibé la libération des pro-inflammatoires : Facteur de Nécrose Tissulaire alpha (FNT- ) et Interleukine (IL-1 ) des lipopolysaccharides (LPS) stimulés des cellules microgliales N13. Concernant la neuroinflammation dans les maladies neurodégénératives, l'information précédente confirme que les flavonoïdes incorporés dans le miel peuvent être utilisés contre ces pathologies telles que l'Alzheimer ou le Parkinson.

Une autre étude réalisée sur les effets immunomodulaires du miel a révélé que les glycopeptides et les glycoprotéines isolés du miel de *Zizyphus*, allant de 2 à 450 kilodaltons, ont inhibé les radicaux libérés par zymosane activé des neutrophiles humains et les macrophages murins, ainsi qu'ils ont pu inhiber la production des oxydes nitriques (NO) et la phagocytose par l'activation des lipopolysaccharides (LPS) des macrophages murins et la production de Nécrose Tissulaire alpha (FNT- ) par les cellules monocytaires humaines (Cornara et al, 2017).

#### 2.4.4. Action énergétique

Apportant en moyenne 350 kilocalories pour 100 g, le miel est très énergétique et apporte de nombreux nutriments essentiels. Il contribue par exemple à l'enrichissement de l'alimentation d'un sportif en améliorant l'endurance. De plus, c'est un très bon antifatigue, il aide à lutter contre les agressions et est particulièrement indiqué en tant que complément alimentaire dans les carences nutritionnelles, apportant vitamines ou encore acides aminés (Blanc, 2010).

#### 2.4.5. Action antiparasitaire

Les peptides dumiels de *Zizyphus sp* avec des masses moléculaires de 2 à 200 kilodaltons, séparés par chromatographie d'exclusion moléculaire, ont montré une activité antiprotozoaire contre le parasite intestinal *Giardia lamblia*. De plus, différents miels de *Plectranthus*, *Zizyphus*, et *acacia* ont révélé une activité nématocide contre *Caenorhabditis elegans* qui était corrélée par la présence d'un glycoconjugué non identifié (Cornara et al, 2017).

#### 2.4.6. Action cicatrisante

Grâce aux différentes investigations et pratiques opérées à Limoges ainsi qu'à Cuba et Cremona en Italie, le miel a démontré son activité cicatrisante et également ses propriétés nettoyantes, et désinfectantes (Gheldolf et al, 2003).

En 2008, une recherche menée en Irlande a montré que l'utilisation du miel de Manuka sous forme de pansements semble associer à une diminution significative du pH de la plaie et à une réduction de sa taille (Gethin et Cowman, 2008).

En 2009, une autre étude poursuivie en Inde a révélé que le traitement par des pansements au miel chez des patients brûlés permet d'améliorer la cicatrisation de la plaie en la rendant stérile plus rapidement par rapport au pansement au sulfadiazine d'argent (Bahel et al, 2009).

#### 2.4.7. Rôle de vecteur

Grâce à sa pression osmotique favorable, le miel est un bon véhicule permettant d'améliorer l'assimilation par l'organisme d'autres produits comme par exemple les huiles essentielles ou la propolis. On va parler de propomiel quand le miel est mélangé avec des extraits hydro-alcooliques de propolis et d'aromiels dans le cas des huiles essentielles.

Des phénomènes de synergie vont pouvoir être observés. Une augmentation des effets de ces produits ou bien une diminution de certains effets indésirables constatés (brûlures avec les extraits hydro-alcooliques de propolis ou côté hépatotoxique de certaines huiles essentielles) est ici caractéristique de ce type de phénomène (Zhiria et Baudoux, 2008).

#### 2.4.8. Effet antidiabétique

L'utilisation du miel dans les médicaments antidiabétiques est mentionnée depuis longtemps. Dans les différentes régions, les patients diabétiques prennent le miel à la place du sucre.

Le miel est bénéfique pour les diabétiques pour deux raisons, l'une est qu'il est trois fois plus édulcorant et contient moins de calories que le sucre, et l'autre est qu'il fournit des vitamines: A, B, C, D, et des sels minéraux: calcium, potassium, phosphore, fer, et magnésium...

Le miel contient au moins 181 substances, donc le mécanisme exact de son effet antidiabétique est compliqué ce qui nécessite des études approfondies.

Des recherches ont montré que le fructose inclus dans le miel peut moduler l'effet hypoglycémiant ou antidiabétique de ce produit.

Des études ont montré que les oligosaccharides diététiques indigestibles comme les fructooligosaccharides, les galactooligosaccharides et le lactulose possèdent un effet préventif contre l'obésité, la résistance d'insuline, et le diabète sucré en agissant comme des prébiotiques sur la flore intestinale. Les oligosaccharides contenus dans le miel peuvent contribuer à son effet prébiotique, ce qui peut se lier à l'effet antidiabétique, antihyperlipidémique, et hépatoprotectif (**Cornara et al, 2017**).

Des quantités minimales de fructose avaient réduit le glucose sanguin par l'augmentation du glucose hépatique à travers l'activation de la glucokinase. L'effet bénéfique de cette molécule sur le contrôle glycémique a été prouvé chez des patients de diabète type 2 (**Vozzo et al, 2002**).

D'autres études ont montré d'une part que l'effet antioxydant du miel et son activité de balayage des radicaux libres sur l'oxydation des LDL, et d'autre part l'effet anti-lipidique peuvent retarder ou prévenir le développement de l'athérosclérose. L'effet bénéfique des antioxydants compris dans le miel pour contrôler la glycémie touche les tissus ou organes susceptibles du stress oxydatif causé par le diabète. Il se traduit par une réduction de la néphropathie, de la rétinopathie, de la neuropathie, et de la cardiomyopathie diabétiques (**Cornara et al, 2017**).

Le diagramme ci-dessous propose des mécanismes d'action de l'activité antidiabétique du miel (**Figure 4**).

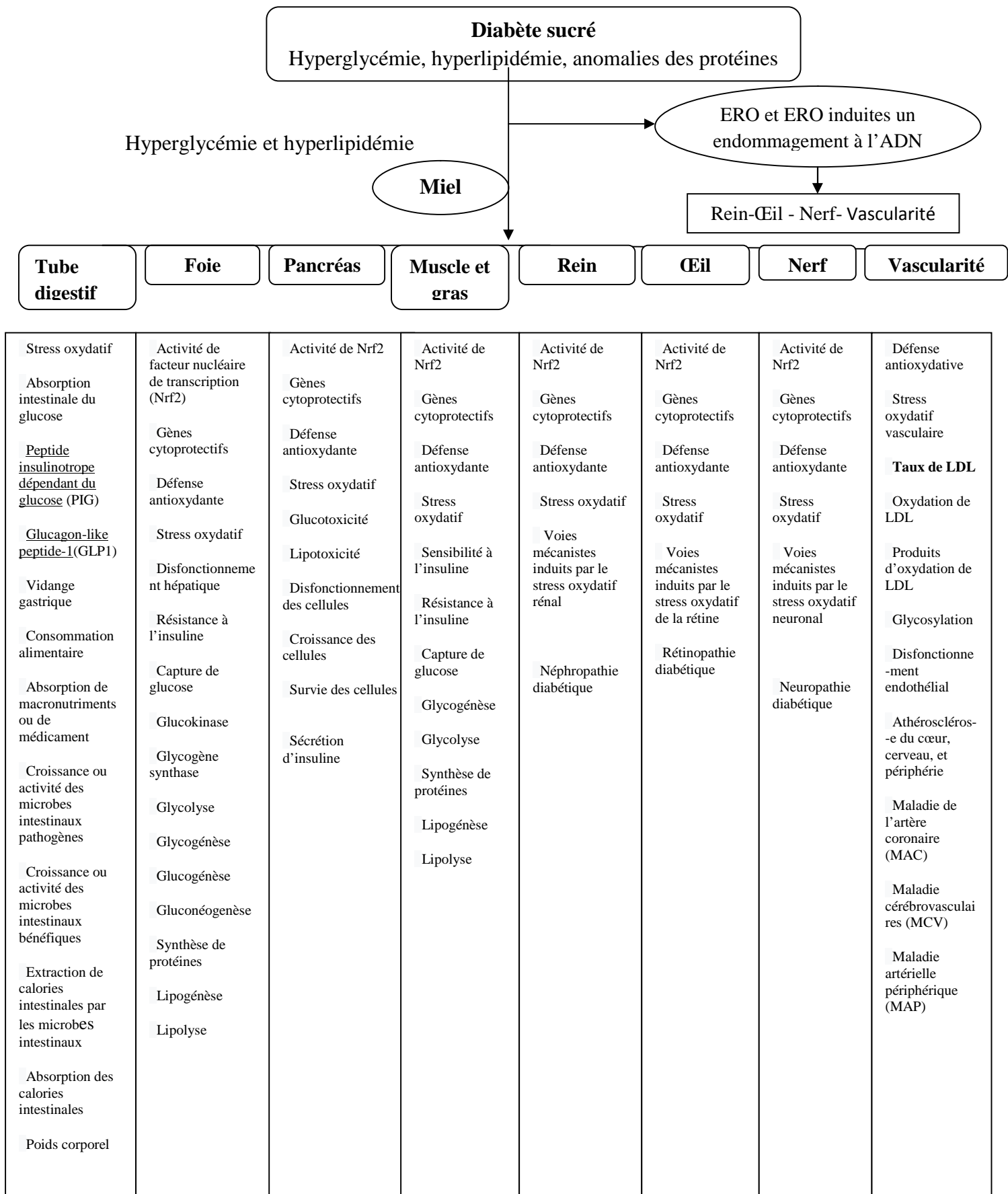


Figure 4 : Mécanismes d'action proposés de l'effet antidiabétique du miel (Omotayo et al, 2012)

### **3. Le pollen**

En Orient, les anciens connaissaient les propriétés du pollen parce que des bas-reliefs sont retrouvés représentant des paysans entraînant d'agiter des inflorescences mâles pour féconder des dattiers femelles (**Darrigol, 1979**).

Toutes les cultures et religions ont, au fil des siècles, notées les propriétés du pollen, ainsi que celles du miel dans le domaine de la santé.

Le mot « pollen » est tiré du mot grec « pale » signifiant farine et poussière.

Le pollen, petits éléments sphériques ou ovoïdes de taille oscillant entre 20 et 40 microns sont contenus dans les sacs polliniques des anthères de la fleur. Il sert à féconder la partie femelle de la fleur et constitue les gamètes mâles dans le règne végétal (**Blanc, 2010**).

#### **3.1. Variétés de pollens**

De nombreux types de pollens existent de constitution différente, suivant les espèces végétales, le climat, la région géographique, la période de récolte ou encore la nature du sol (**Henry, 2002; Marechal, 2006**).

#### **3.2. Composition de pollen**

Les pollens possèdent des compositions très diversifiées suivant l'origine florale, la région géographique, et les conditions climatiques, ce qui influence profondément leurs propriétés biologiques ainsi que leurs vertus thérapeutiques (**Cornara et al, 2017**).

##### **3.2.1. Eau**

La proportion en eau varie selon l'état du pollen. Le pollen frais contient 12 % d'eau tandis que le pollen séché, il en contient de 4 à 6%.

##### **3.2.2. Glucides**

Le pollen incorpore des glucides comme le fructose et le glucose issus du nectar de la plante. Il contient également des oligosaccharides, par exemple l'amidon ou la cellulose, ainsi que des hémicelluloses et d'autres substances dérivées de la lignine à l'état de traces.

##### **3.2.3. Protéines**

Les protéines, de l'ordre de 20% à 40%, sont aussi présentes dans le pollen. Elles sont principalement représentées par les acides aminés comme: acide aspartique, acide glutamique, serine, tyrosine, alanine, arginine, cystine, glycine, histidine, hydroxyproline, proline ou les

acides aminés essentiels: valine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et par des enzymes: l'amylase, certaines phosphatases, des transférases, l'invertase, ainsi que par des cofacteurs enzymatiques comme le NAD, le glutathion, la biotine et certains nucléosides (Fournier, 2009; Cousin, 2010; Lefief- Delcourt, 2010).

#### **3.2.4. Lipides**

Concernant les lipides, leur fraction dans le pollen dépend du type de celui-ci: anémophile, c'est à dire transporté par le vent, elle sera faible, de l'ordre de 2% (pollen des pins) tandis qu'entomophile, butiné par les insectes, elle peut atteindre les 14% (pollen de pissenlit).

Les lipides se trouvent essentiellement au niveau de l'exine parmi lesquels des phospholipides, des acides gras libres (acide linoléique, linoléique et arachidonique), des glycérides, des stérols, des terpènes, entrant dans la composition de certaines huiles essentielles, ou encore des hydrocarbures (Domerego et al, 2007; Darrigol, 1979).

#### **3.2.5. Oligo-éléments**

Il est présent dans le pollen des oligo-éléments: magnésium, calcium, potassium, et des sels minéraux: zinc, cuivre, fer, manganèse, silicium, soufre... (Fournier, 2009; Cousin, 2010; Lefief et Delcourt, 2010).

#### **3.2.6. Vitamines**

Nombreuses vitamines sont présentes, surtout celles du groupe B: La vitamine B1 (thiamine); la vitamine B2 (riboflavine); la vitamine B3; (nicotinamide); la vitamine B5 (pantothénique); la vitamine B6 (pyridoxine); la vitamine B7 (méso-inositol); la vitamine B8 (biotine); la vitamine B9 (acide folique); la vitamine B12 (cyanocobalamine) plus des vitamines liposolubles et essentiellement de la provitamine A, ainsi que les vitamines C, D, et E en très faible quantité.

#### **3.2.7. Autres**

Le pollen comporte des inhibines, des composés antibiotiques actifs, des alcools, des aldéhydes, des esters, une cétone, un acide, des facteurs de croissance et de la rutine qui augmente la résistance des capillaires et le sélénium; un antioxydant majeur.

Le pollen contient également des dérivés des tetraterpènes, les caroténoïdes représentés par les carotènes et les xanthophylles. Il y a aussi de la sporopollenine dans l'exine ainsi que des flavonoïdes comme des flavones et isoflavones donnant une couleur jaune et des anthocyanes

donnant une couleur rouge ou violette (Fournier, 2009; Cousin, 2010; Lefief-Delkourt, 2010).

### **3.3. Propriétés apithérapeutiques de pollen**

Le pollen peut être utile dans certaines carences alimentaires, en administration quotidienne.

Selon des études réalisées sur l'animal, il est bénéfique pour la reproduction, pour la croissance, pour le transit intestinal entraînant à la fois constipation et diarrhée. Ainsi, il possède des propriétés antibiotiques notamment sur la salmonelle et sert de fortifiant en cas de fatigue psychique ou physique.

D'autres travaux relatent son action sur certaines affections hépatiques, sur l'hypertension ou dans les troubles de la prostate.

Grâce à ses constituants, le pollen présente donc un potentiel intéressant dans plusieurs domaines. En effet, il est considéré comme : un antimicrobien, un antioxydant, un hépatoprotectif, un chimiopréventif et un anticarcinogène, antiathérosclérotique, anti-inflammatoire, anti-allergique, et immunomodulateur (Cornara *et al*, 2017).

Par exemple, les pollens de sauge, de pissenlit et de tournesol vont avoir un effet sur le tractus digestif et une action diurétique tandis que le pollen de thym va avoir des propriétés antiseptiques et tonifiantes.

Le pollen de serpolet est également tonique mais va en plus améliorer la circulation tout en ayant une action aphrodisiaque, antiseptique et sur l'arbre broncho-pulmonaire. Le pollen de colza va être utile dans les cas d'ulcères variqueux et le pollen de pommier a une action sur le myocarde tout en étant un fortifiant général.

Le pollen d'acacia est quant à lui calmant; celui de marronnier décongestionne le foie et la prostate, et améliore la circulation. Le pollen de sophora du Japon ralentit le rythme cardiaque, renforce le cœur, diminue le temps de coagulation et améliore la résistance des capillaires. Le pollen de tilleul est calmant et sédatif et celui de châtaignier est efficace dans les troubles de la circulation veineuse et tout ce qui touche au réseau capillaire.

Ces propriétés n'ont pas été scientifiquement démontrées mais sont seulement basées sur les résultats de la plus ou moins ancienne utilisation de ces pollens. (Cherbuliez et Roch, 2003).

### **3.3.1. Action tonifiante, stimulante et métabolique**

Le pollen, grâce à sa constitution, est bénéfique en cas de carences en vitamines, minéraux, acides aminés notamment lors de la grossesse ou de l'allaitement par exemple. Il permet aussi de renforcer l'organisme lors de certaines affections comme la grippe saisonnière.

De plus, une étude effectuée sur la souris a montré que les animaux dont la nourriture était additionnée de pollen, consommaient plus d'eau et d'aliments pour une prise de poids et une durée de vie supérieures à celle des témoins, en augmentant le taux d'hémoglobine, et en fournissant de la vitamine C et le magnésium aux tissus.

Ceci est dû à des substances hormonales non identifiées ayant une action sur le métabolisme hépatique du glucose et sur l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale. Le pollen participait à réguler l'alimentation des personnes obèses ou maigres (Cornara *et al*, 2017).

### **3.3.2. Action dépurative et anti-oxydante**

Le pollen va affecter le complexe enzymatique des mono-oxygénases, responsable de la biotransformation au niveau du foie de certaines substances comme les acides aminés, les caroténoïdes, les flavonoïdes, les enzymes ou encore la vitamine B1.

Le pollen possède également une action protectrice contre les radicaux libres, causes de maladies cardio-vasculaires ou de cancers, grâce aux différentes vitamines qu'il contient ainsi que le sélénium et les divers flavonoïdes. Citons l'exemple de l'association de vitamine C et A dans le cancer du côlon, la vitamine E et sélénium dans le cancer du sein semble être potentiellement intéressante en plus des traitements conventionnels.

Le pollen est l'aliment contenant le plus de sélénium avec la noix du Brésil. Ce nutriment renforce l'immunité, prévient le cancer, les maladies cardio-vasculaires ou encore les maladies inflammatoires. Associé à l'action de l'enzyme glutathion peroxydase, il élimine les radicaux libres et l'eau oxygénée participant ainsi à lutter contre le vieillissement des cellules. Il agit aussi en synergie avec les vitamines A, C et E et permet de détoxifier le corps des métaux lourds.

Ainsi, une étude chinoise réalisée sur des rats a montré que le pollen augmentait l'action de certaines enzymes anti-oxydantes comme la catalase ou le superoxyde dismutase, mais dont l'activité est rapidement détruite lors du séchage de ce pollen.

Une étude récente a montré que l'activité antioxydante du pollen est due probablement aux acides phénoliques tels que : acide vanillique, protocatéchique, gallique, and acides p-coumarique, et aux flavonoïdes comme : hespéridine, rutine, kaempférol, apigénine, lutéoline, quercétine, et isorhamnétine (Cornara *et al*, 2017).

### **3.3.3. Action antimicrobienne**

L'effet antimicrobien du pollen est bien défini, et il est probablement dû à l'activité de l'enzyme « glucose oxydase » provenant des sécrétions des abeilles. Les phénols et les flavonoïdes peuvent aussi interférer dans cette action. Des études ont mis en évidence l'activité des composés phénoliques, compris dans des extraits de pollen, vis-à-vis des bactéries pathogènes Gram-positif et Gram-négatif, des champignons microscopiques et des levures(Cornaraet *al*, 2017).

### **3.3.4. Action digestive et anti-inflammatoire**

Riche en protéines et acides aminés, le pollen déclenche une forte sécrétion gastrique d'acide lors de son ingestion. Egalement, la microflore apportée par celui-ci aide à l'équilibre de la flore intestinale et assure le transit grâce à la présence d'amidon et de fibres alimentaires cellulosiques.

De plus, il exerce une action anti-inflammatoire selon une étude menée chez le rat comparativement aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle peut être due aux flavonoïdes, acides phénoliques, phytostérols, et substances aromatiques comme : anéthol ; un inhibiteur de NF-KB(nuclear factor-kappa B)(Cornaraet *al*, 2017).

### **3.3.5. Activité immunomodulaire**

L'effet antiallergique du pollen est mis en évidence comprenant la prévention des IgE, l'inhibition d'histamine libérée des mastocytes, et la dégranulation basophile.

Les flavonoïdes, les stéroïdes, et les composés volatiles semblent d'être impliqués dans l'activité immunosupresseur(Cornaraet *al*, 2017).

### **3.3.6. Activité anticancéreuse**

Multiplés études ont décelé le pouvoir anticancéreux du pollen. Probablement, il est associé avec le pouvoir antioxydant et antimutagène du pollen(Cornaraet *al*, 2017).

### **3.3.7. Action cardio-vasculaire**

Chez l'animal, une diminution de l'agrégation plaquettaire est observée, de la cholestérolémie et de l'épaisseur de la plaque athéromateuse au niveau des artères.

Ceci est possible grâce à la présence de vitamines B6 et B9 bénéfiques dans l'artériosclérose et de rutine qui prévient la formation des caillots sanguins.

L'association de vitamine E, de potassium, de magnésium et de la faible teneur en sodium contribue à son action cardio-protectrice (Blanc, 2010 ; Cornaraet *al*, 2017).

### 3.3.8. Effet antidiabétique

Une étude réalisée sur des rats diabétiques, a affirmé que l'extrait du pollen de *Phoenix dactylifera* peut améliorer et protéger la structure des testicules. Ainsi, il peut avoir un effet régulateur du changement du taux de la testostérone causé par le diabète (Eurjuwaet *al*, 2012).

L'activité hypolipidémique est confirmée par plusieurs études pharmacologiques chez les rats et les lapins. Cette action est attribuée à la présence des acides gras, notamment - 3, - acide linoléique, et aux phospholipides et phytostérols.

En 2013, Ghoshal et Saoji ont découvert des composés antidiabétiques dans les grains de pollen comme les stéroïdes et les alcaloïdes dans le pollen de *C. roseus*, les saponines, les flavonoïdes, les sucres, et les tanins chez *M. charantia*, les sucres, les flavonoïdes, et les stérols chez *B. monosperma*, les alcaloïdes et les tannins chez *S. cuminii*. La présence de ces substances suggère une possibilité thérapeutique du pollen d'abeille comme étant un agent hypoglycémiant (Cornaraet *al*, 2017).

# **Partie**

# **Expérimentale**

# **Matériels & Méthodes**

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, à l'université de Mostaganem. L'étude expérimentale s'est déroulée à l'animalerie de l'université de Mostaganem. Des analyses médicales ont été réalisées au niveau du laboratoire privé d'analyses médicales à Mostaganem, et l'expérimentation a été finalisée par une étude histologique au niveau de l'hôpital militaire universitaire d'Oran (HMUO).

## **1. Traitement antidiabétique**

### **1.1. Miel**

Le miel choisi était le miel d'euphorbe d'origine du sud algérien (Sahara), récolté en 2017. (Figure 5).



**Figure 5** : Miel d'euphorbe, récolte 2017.

### **1.2. Pollen**

Le pollen choisi était le pollen multifloral d'origine du sud algérien (Sahara), récolté en 2017 (Figure 6).



**Figure 6** : Pollen multifloral, récolte 2017.

### **1.3. Miel et Pollen**

Il s'agissait d'un mélange du miel à 10% et du pollen à 1%.

## **2. Matériel biologique**

Un effectif de 48 rats males de souche Wistar et d'un poids corporel entre 200 et 230g, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger (IPA), a été élevé dans l'animalerie de l'université de Mostaganem.

Les rats ont bénéficié 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 et de ne pas les stresser, les conditions expérimentales au niveau de l'animalerie étaient constantes et adaptées selon le rythme nyctéméral (cycle de 12h lumière/obscurité) (**Wu et Huan, 2008**).

Les conditions climatiques étaient adéquates pendant la période d'expérimentation, car la température ambiante et l'aération étaient favorables.

Par ailleurs, l'évolution pondérale et la consommation des solutions ont été mesurées chaque semaine durant toute la période de l'expérimentation.

### **2.1. Répartition des rats**

Les rats ont été répartis en 08 lots, 06 rats pour chacun comme suit :

- 03 lots pour le test de toxicité.
- 05 lots pour l'évaluation de l'activité antidiabétique.

#### **2.1.1. Test de toxicité**

Le principe de ce test est d'observer l'apparition des signes de toxicité, changement de comportement : rigidité, sommeil, et mort ou autres manifestations. Ces observations sont établies pendant les premières 04 heures et régulièrement jusqu'à 24 heures (**OECD, 2008**).

**Lot 1** : Reçoit le miel à raison de 10%, par voie orale.

**Lot 2** : Reçoit l'extrait du pollen à raison de 1%, par voie orale

**Lot 3** : Reçoit le mixte (50% du miel à 10% + 50% de l'extrait de pollen à 1%), par voie orale.

## 2.1.2. Test de l'activité antidiabétique

### 2.1.2.1. Traitement préventif

Vingt et un jours avant l'induction du diabète, les rats ont été répartis en 5 lots en fonction de leur poids corporel comme suit :

- 1- **Lot T (n=06)** : reçoit de l'eau distillée pendant 21 jours, par voie orale.
- 2- **Lot D (n=06)**: reçoit de l'eau distillée pendant 21 jours, par voie orale.
- 3- **Lot DM (n=06)** : reçoit le miel à raison de 10% pendant 21 jours, par voie orale.
- 4- **Lot DP (n=06)** : reçoit l'extrait de pollen à raison de 1% pendant 21 jours, par voie orale.
- 5- **Lot DMP(n=06)** : reçoit le mixte (50% du miel à 10% et 50% du pollen à 1%) pendant 21 jours, par voie orale. (**Figure 7**).



**Figure 7** : la répartition des lots d'expérimentation (lot des rats diabétiques D, lot des rats diabétiques traités par le miel DM, le pollen DP, le mixte DMP et le lot des rats témoins T)

### 2.1.2.2. Induction du diabète

Après la période de traitement préventif de 21 jours, l'induction du diabète a été réalisée avec la Streptozotocine à raison de 60mg/kg par une injection intrapéritonéale (IP) et à une seule dose, chez tous les lots expérimentaux sauf le lot témoin (**Wu et Huan, 2008**) (**Figure 8**).



**Figure 8** :Streptozotocine, Sigma 1g.

\*Le dosage de la glycémie a été mesuré durant toute la période de l'expérimentation (41 jours).

### **3. Les paramètres biochimiques étudiés**

Après l'achèvement de l'expérimentation, les rats sont maintenus à jeun pendant 18 heures, ensuite ils sont sacrifiés. Le sang prélevé de la veine porte, de chaque rat, était mis dans des tubes héparines, une centrifugation a été effectuée pour récupérer le plasma nécessaire pour faire les analyses biochimiques demandées.

Dans le but d'évaluer l'activité antidiabétique du miel et du pollen, les paramètres biochimiques étudiés par des méthodes de colorimétries sont :

#### **3.1. Glycémie**

##### **3.1.1. Mode opératoire**

Extraire une goutte du milieu à tester : blanc, témoin, échantillon et la placer dans une cuve contenant 1 ml de réactif. Mélanger et incuber à 37°C pendant 10 minutes.

Après les 60 minutes qui suivent, mesurer l'absorbance de:échantillon, témoin contre le blanc réactif à 500 nm.

### **3.1.2. Calcul**

$$\text{Glucose } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) = \frac{A \text{ Echantillon}}{A \text{ Témoin}} \times \text{Concentration d'échantillon} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)$$

### **3.2. Cholestérolémie**

#### **3.2.1. Mode opératoire**

Extraire une goutte du milieu à tester : blanc, témoin, échantillon et la placer dans une cuve contenant 1 ml de réactif. Introduire une goutte du milieu: témoin et échantillon dans une cuve renfermant 0.01 ml d'échantillon outémoin. Mettre une goutte d'étalon dans 0.01 ml de l'eau distillée.

Mélanger et incuber à 37°C pendant 10 minutes.

Après les 60 minutes qui suivent, lire l'absorbance de: échantillon, témoin contre le blanc réactif à 500 nm.

#### **3.2.2. Calcul**

$$\text{Cholestérol } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) = \frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{\Delta A \text{ Témoin}} \times \text{Concentration d'échantillon} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)$$

### **3.3. Triglycéridémie**

#### **3.3.1. Mode opératoire**

Extraire une goutte du milieu à tester : blanc, témoin, échantillon et la déposer dans une cuve contenant 1 ml de réactif. Injecter une goutte du milieu : témoin et échantillon dans une cuve contenant 0.01 ml d'échantillon ou témoin. Verser une goutte d'étalon dans 0.01 ml de l'eau distillée.

Mélanger et incuber à 37°C pendant 10 minutes.

Après les 60 minutes qui suivent, mesurer l'absorbance de: échantillon, témoin contre le blanc réactif à une longueur d'onde de 500 nm.

### 3.3.2. Calcul

$$\text{Triglycérides}\left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) = \frac{\Delta A \text{ Echantillon}}{A \text{ Témoin}} \times \text{Concentration d'échantillon}\left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)$$

### 3.4. Transaminasémie

#### 3.4.1. Taux d'aspartate-amino-transférase (ASAT) (GTO)

L'aspartate-amino-transférase (ASAT), précédemment nommée glutamate-oxaloacétate-transaminase (GTO).

##### 3.4.1.1. Mode opératoire

###### ✓ Le substrat

Déposer 0.1 ml de l'échantillon/ calibrant dans des tubes, et verser 1 ml du réactif 1 à 37 °C.

Mélanger, incuber 5 minutes puis ajouter 0.25 ml du réactif 2

Mélanger, et lire l'absorbance après 1 minute à 340 nm.

Lire l'absorbance à nouveau après 1, 2 puis 3 minutes.

###### ✓ L'échantillon

Mettre 0.01 ml d'échantillon/calibrant dans des tubes, et rajouter 1 ml d'un mono réactif

Mélanger, lire l'absorbance après 1 minute à 340 nm.

Lire l'absorbance à nouveau après 1, 2 puis 3 minutes.

##### 3.4.1.2. Calcul

###### ✓ Avec facteur

A partir des lectures d'absorbance, calculer le A/min et multiplier par le facteur correspondant du tableau.

$$A/\text{min} \times \text{facteur} = \text{activité de ASAT (U/L)}$$

✓ **Avec calibrant**

$$ASAT (U/L) = \frac{\Delta A/\text{min Echantillon}}{\Delta A/\text{min Calibrant}} \times \text{Concentration Calibrant}(U/L)$$

**3.4.1. Taux d'alanine-aminotransférases(ALAT) (GPT)**

L'alanine-amino-transférases (ALAT), précédemment nommées glutamate-pyruvate-transaminase(GPT).

**3.4.1.1. Mode opératoire**

✓ **Le substrat**

Poser 0.1 ml de l'échantillon dans une cuve, et rajouter 1 ml du réactif 1 à 37 °C.

Mélanger, incuber 5 minutes puis ajouter 0.25 ml du réactif 2.

Mélanger, et lire l'absorbance après 1 minute à 340 nm.

Lire l'absorbance à nouveau après 1, 2 puis 3 minutes.

✓ **L'échantillon**

Mettre 0.01 ml d'échantillon dans une cuve, et introduire 1 ml d'un réactif de travail à 37 °C.

Mélanger, lire l'absorbance après 1 minute à 340 nm.

Lire l'absorbance à nouveau après 1, 2 puis 3 minutes.

**3.4.1.2. Calcul**

✓ **Avec facteur**

A partir des lectures d'absorbance, calculer le A/min et multiplier par le facteur correspondant du tableau.

$$A/\text{min} \times \text{facteur} = \text{activité de ALAT}(U/L)$$

### **3.5. Créatininémie**

#### **3.5.1. Mode opératoire**

##### **✓ Le substrat**

Extraire une goutte du milieu à tester : blanc, témoin, échantillon et la placer dans une cuve contenant 1 ml du réactif 1. Mélanger et incuber à 37°C pendant 05 minutes puis ajouter 0.25 ml du réactif 2.

Mélanger, et lire l'absorbance (A1) après 1 minute à une longueur d'onde qui s'étale sur 490 à 510 nm.

Incuber 2 minutes et lire l'absorbance (A2).

##### **✓ L'échantillon**

Mettre 0.01 ml d'échantillon dans une cuve, et introduire 1 ml du réactif de travail (Hydroxyde de sodium + Acide picrique).

Mélanger, incuber 1 minute à 37 °C, et lire l'absorbance (A1) à une longueur d'onde qui s'étale sur 490 à 510 nm.

Lire l'absorbance (A2) à nouveau après 2 minutes d'incubation.

#### **3.5.2. Calcul**

$$\text{Créatinine (mg/dl)} = \frac{A/\text{min Echantillon}}{A/\text{min Témoin/Calibrant}} \times \text{Concentration Témoin/Cal (mg/dl)}$$

$$A = (A2 - A1)$$

### **4. Etude histologique**

#### **4.1. 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 le rein.

L'étude histologique est réalisée sur ces tissus au niveau du service d'Anatomie Pathologie de l'hôpital militaire régional universitaire d'Oran (HMRUO).

## **4.2. Protocole**

L'étude histologique est réalisée selon le protocole suivant :

**4.2.1. Fixation :** Les organes prélevés sont fixés avec du formol dilué à 10%.

### **4.2.2. Macroscopie :**

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

### **4.2.3. Circulation :**

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

- Bac1 : formol à 10% durant une heure et demi-heure,
- Bac2 : alcool éthanol à 50° durant une heure,
- Bac3 : alcool éthanol à 60° durant une heure,
- Bac4 : alcool éthanol à 70° durant une heure,
- Bac5 : alcool éthanol à 80° durant une heure,
- Bac6 : alcool éthanol à 90° durant une heure,
- Bac7 : alcool éthanol à 96° durant une heure,
- Bac8 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac9 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac10 : xylène ou toluène durant une heure et demi-heure,
- Bac11 : paraffine liquide durant deux heures,
- Bac12 : paraffine liquide durant deux heures.

### **4.2.4. Inclusion et enrobage :**

Le paraffinage a lieu grâce à un appareil muni d'un compartiment alimenté en chaleur pour faire couler la paraffine (56°C-58°C), et d'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 (-2°C), 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.

#### **4.2.5. Coupe :**

Des coupes de 4  $\mu$  sont réalisées 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 une température de (50°C-56°C) pendant toute la nuit.

#### **4.2.6. Coloration :**

La coloration a lieu dans un appareil spécifique avec de l'Hématoxyline Eosine, les échantillons sont traités 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°,
- 1Bac d'eau distillée pendant 5 minutes,
- 1Bac d'hématoxyline d'Harris durant 8 minutes,
- 1Bac de solution de lavage, pour faire laver les lames pendant 5 minutes,
- 1Bac d'alcool-acide durant 3 secondes,
- 1Bac de solution de lavage,
- 1Bac d'eau ammoniacale durant 15 secondes,
- 1Bac de solution de lavage durant 5 minutes,
- 1Bac 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,

#### **4.2.7. 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.

#### **4.2.8. Lecture microscopique**

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

### **5. Analyse statistique**

Les résultats obtenus des tests ont été exprimés en moyenne  $\pm$ SEM. Ensuite, ils ont été analysés par le test de *t* de *Student*.

# **Résultats & Discussion**

## 1. Test de toxicité

L'observation réalisée après 24 heures des 18 rats soumis aux traitements étudiés à savoir ; le miel à 10%, l'extrait de pollen à 1% et le mixte (10% Miel + 1% Pollen) démontre un comportement normal de ces derniers par rapport aux rats témoins.

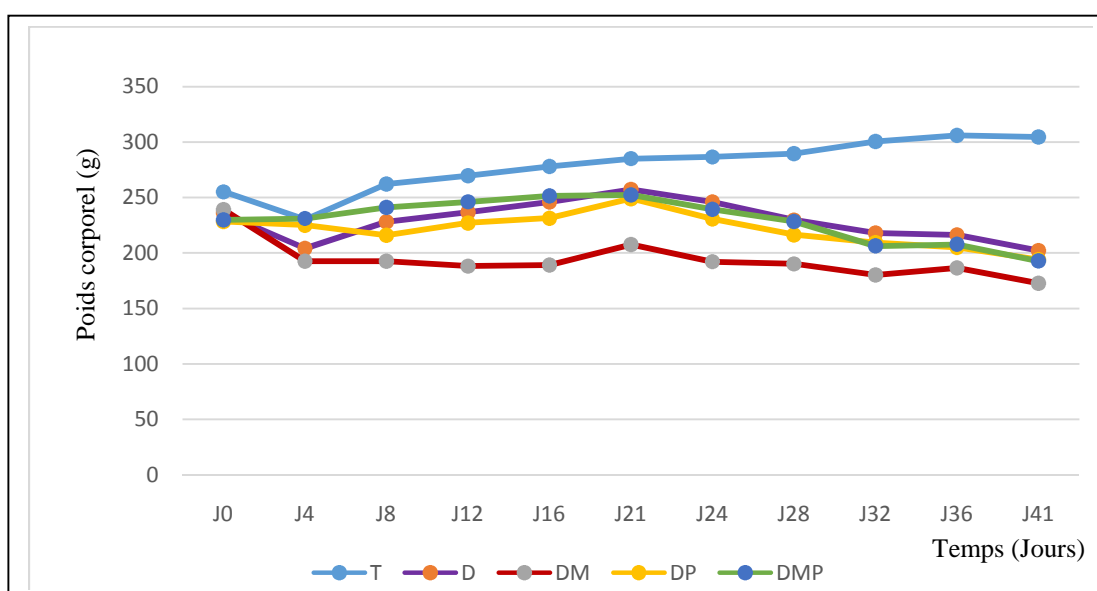
De ce fait, les doses de nos traitements étudiés ne présentent pas d'effet toxique pour les animaux d'expérimentation.

## 2. Paramètres biologiques étudiés

### 2.1. Evolution pondérale

Nous constatons à partir des prises du poids corporel tout au long de notre expérimentation ; qu'une perte de poids est remarquée entre J0 et J4 chez les lots d'expérimentation.

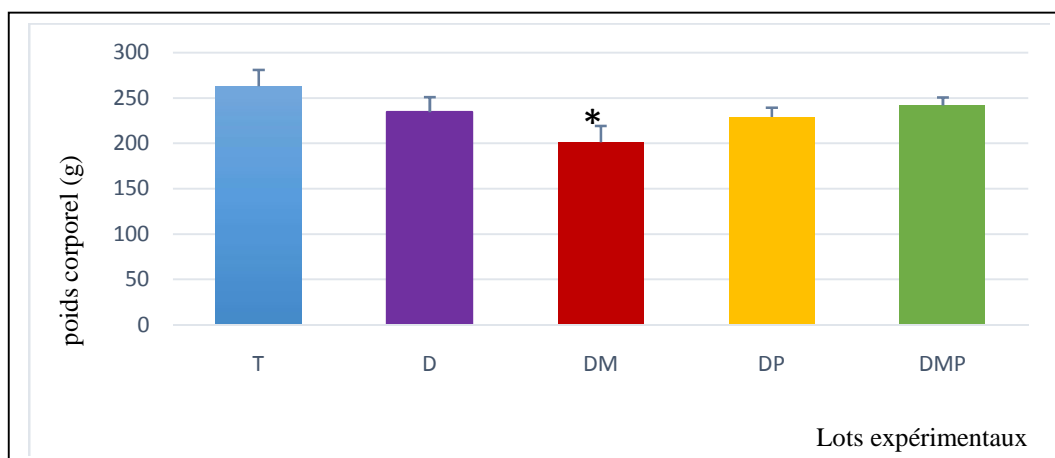
Cependant, les rats témoins (T) présentent une croissance pondérale régulière à partir de J4 jusqu'à la fin de l'expérimentation, contrairement aux rats diabétiques (D) et les rats diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP) et le mixte(DMP) dont l'évolution pondérale est décroissante. En effet nous observons une faible croissance entre J4 et J21 suivie d'une légère diminution du poids jusqu'au dénouement de l'expérience (**figure 9**).



**Figure 9** : Evolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 41 jours.

Les résultats obtenus des pesées pondérales avant l'induction du diabète nous révèlent une diminution de la moyenne du poids corporel chez les rats non traités (D) comparativement aux rats témoins (T). Différence significative ( $p < 0.05$ ).

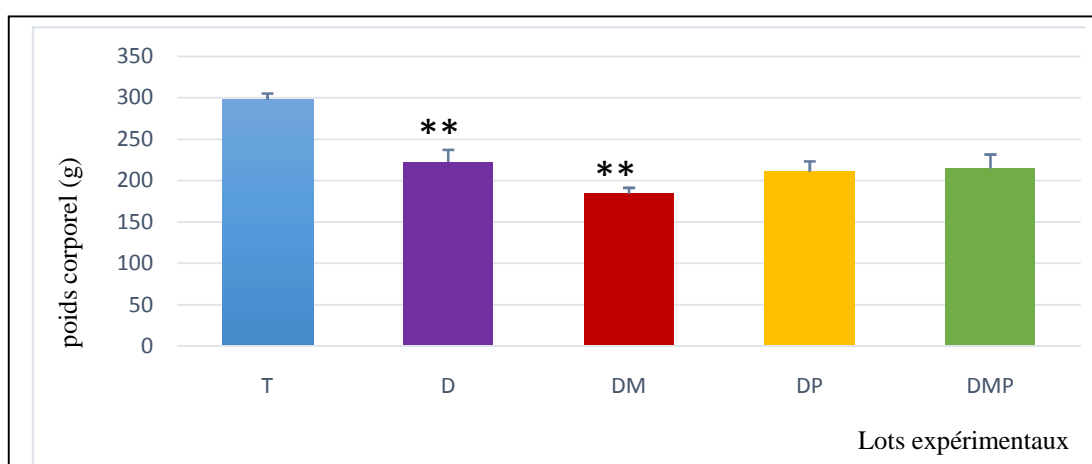
De même chez les rats traités par le miel (DM) qui présentent une différence par rapport aux rats non traités (D). Différence significative ( $p < 0.05$ ) (Figure 10).



**Figure 10 :** Evolution pondérale moyenne avant induction du diabète chez les rats non traités (D), traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

Nous relevons, des résultats obtenus de l'évolution pondérale après induction du diabète, une diminution importante du poids chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Différence hautement significative ( $P < 0.001$ ).

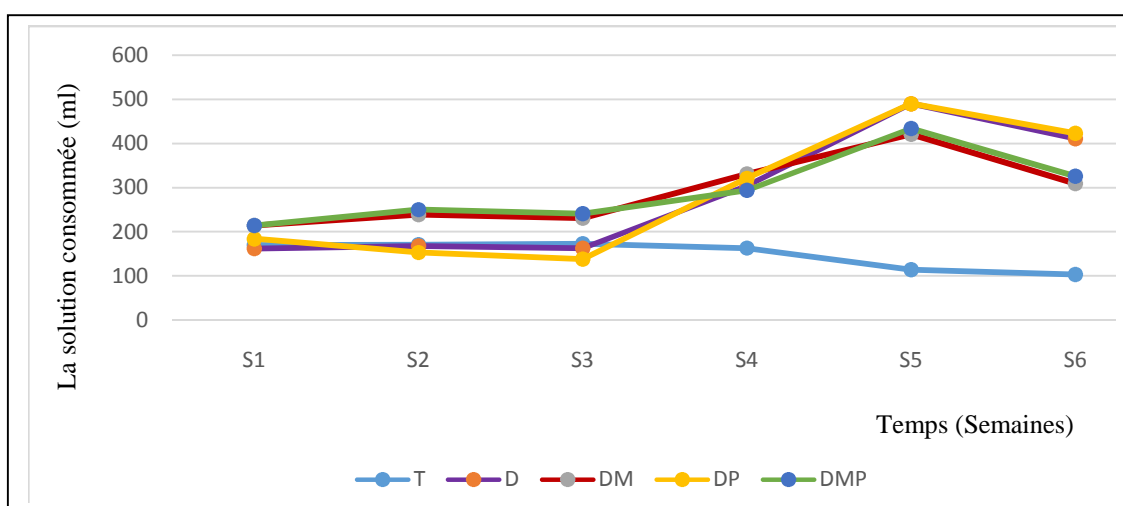
Nous remarquons également une diminution du poids chez les rats diabétiques traités par le miel (DM) par rapport aux rats diabétiques (D). Différence hautement significative ( $P < 0.01$ ) (Figure 11).



**Figure 11:** Evolution pondérale moyenne après induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T). \*\*  $P < 0.001$ .

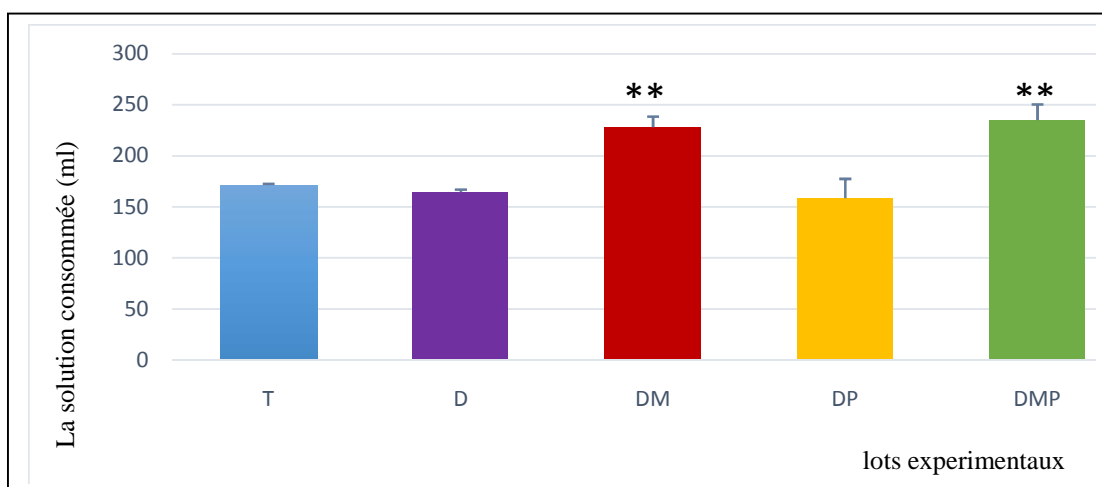
## 2.2. La solution consommée

L'analyse des résultats au cours de notre expérimentation révèle que la quantité de la solution consommée par les animaux entre la 1<sup>ère</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaine est semblable, contrairement à la période qui suit ; entre la 3<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaine. Elle affiche une différence de consommation de la solution entre les lots d'expérimentation (**Figure 12**).



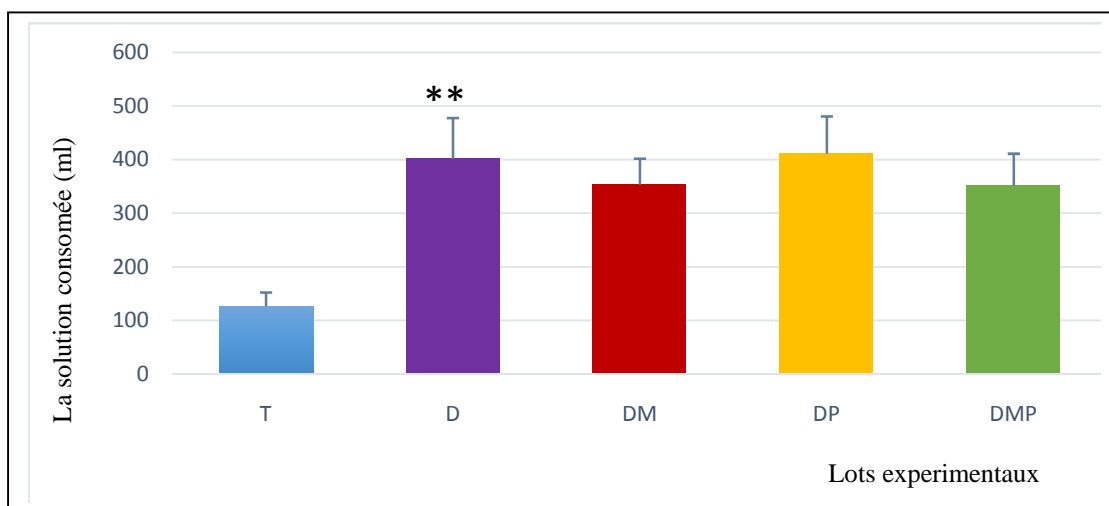
**Figure 12:** La solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) pendant 6 semaines

Durant la période qui précède l'induction du diabète, nous constatons que les rats traités par le miel (DM) et le mixte (DMP) affichent une importante augmentation de la consommation des solutions comparativement aux rats non traités (D). Différence hautement significative ( $P < 0.001$ ) (**Figure 13**).



**Figure 13 :** La solution consommée moyenne avant induction du diabète chez les rats non traités (D), traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP) et le mixte (DMP) et les rats témoins (T). \*\*  $P < 0.001$ .

Cependant après l'induction du diabète, les résultats démontrent une augmentation de la quantité de la solution consommée chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Différence hautement significative ( $P < 0.01$ ) (**Figure 14**).



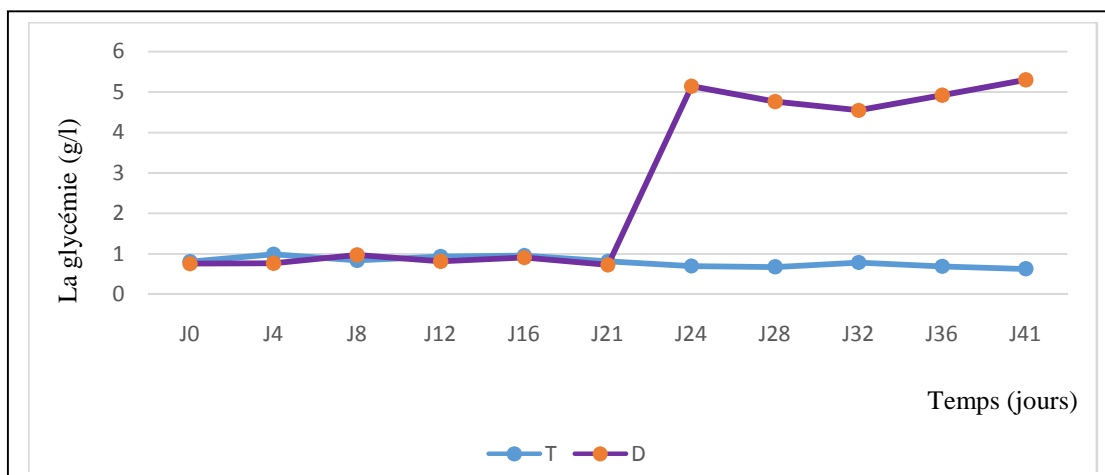
**Figure 14** : La solution consommée moyenne après induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).\*\*  $P < 0.01$ .

### 3. Paramètres biochimiques étudiés

#### 3.1. La glycémie avant le sacrifice

Les prises de la glycémie d'une manière régulière pendant toute la période de l'expérimentation montre une constance de la glycémie qui se rapproche de 1g/l avant J21 pour les rats témoins et les rats non traités (D).

Cependant, entre J21 et J24 nous soulignons un pic d'hyperglycémie qui atteint les 5 g/l chez les rats diabétiques (D), qui par la suite, le taux de glucose affiche une légère diminution à J32 puis une faible hausse dépassant légèrement les 5g/l. Contrairement aux rats témoins dont le taux de glucose n'augmente pas jusqu'au dénouement de l'expérimentation (**Figure 15**).

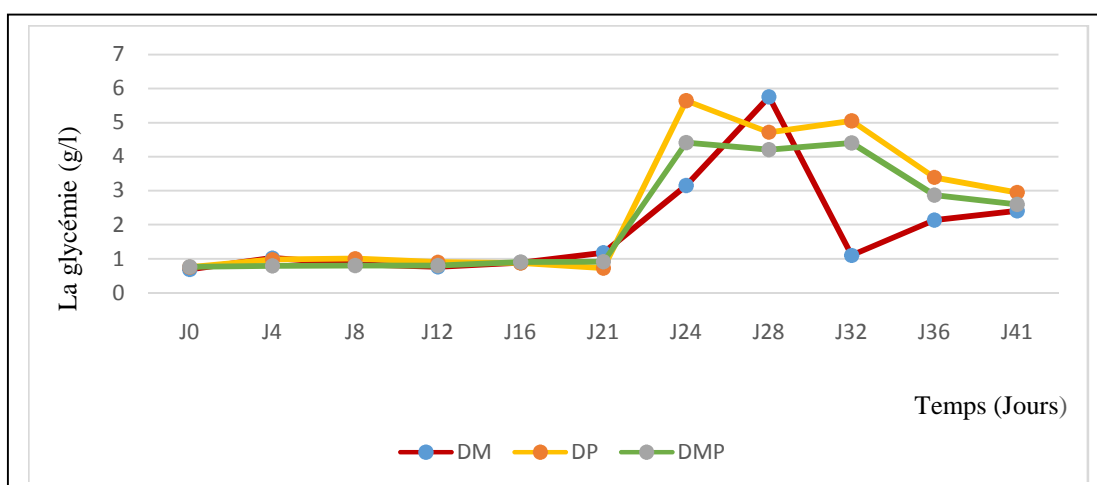


**Figure 15:** Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D) et les rats témoins (T) durant 41 jours

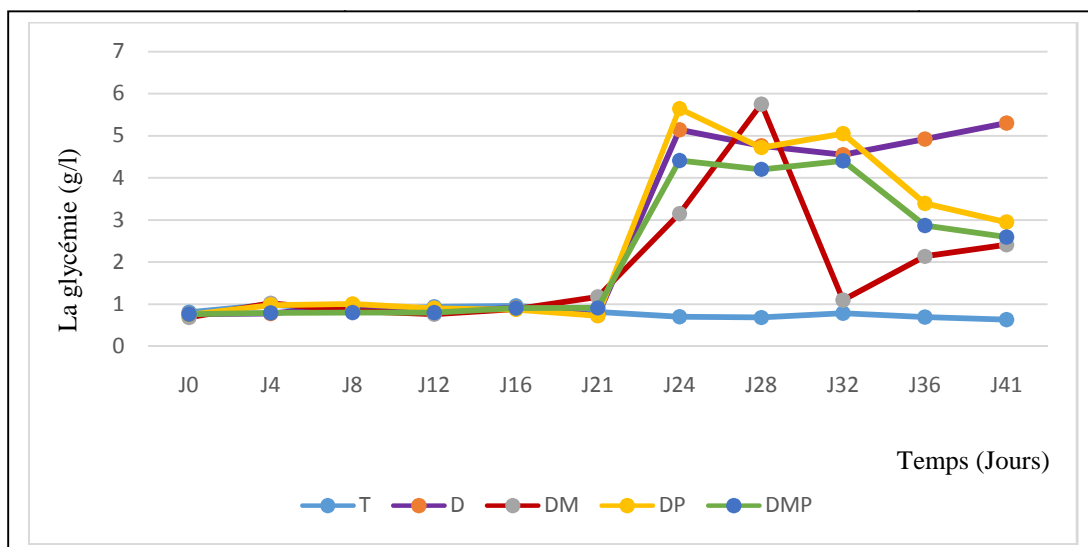
Concernant les rats diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), et le mixte (DMP), nous constatons d'après les résultats une stabilité de la glycémie au voisinage de 1g/l durant la période J0-J21.

Toutefois, une hausse de glycémie est soulignée pour les rats traités par l'extrait de pollen (DP) et le mixte (mixte) à partir de J21 jusqu'à J24. Ensuite, nous remarquons une baisse irrégulière du taux de glucose jusqu'au terme de notre étude.

Contrairement aux rats diabétiques traités par le miel (DM) qui à leur tour, leurs résultats affichent un accroissement important de la glycémie entre J21 et J28, suivie d'une diminution considérable du taux de glucose jusqu'à atteindre 1g/l à J32. Nous relevons par la suite une légère augmentation jusqu'au dénouement de l'expérimentation (**Figure 16, 17**).

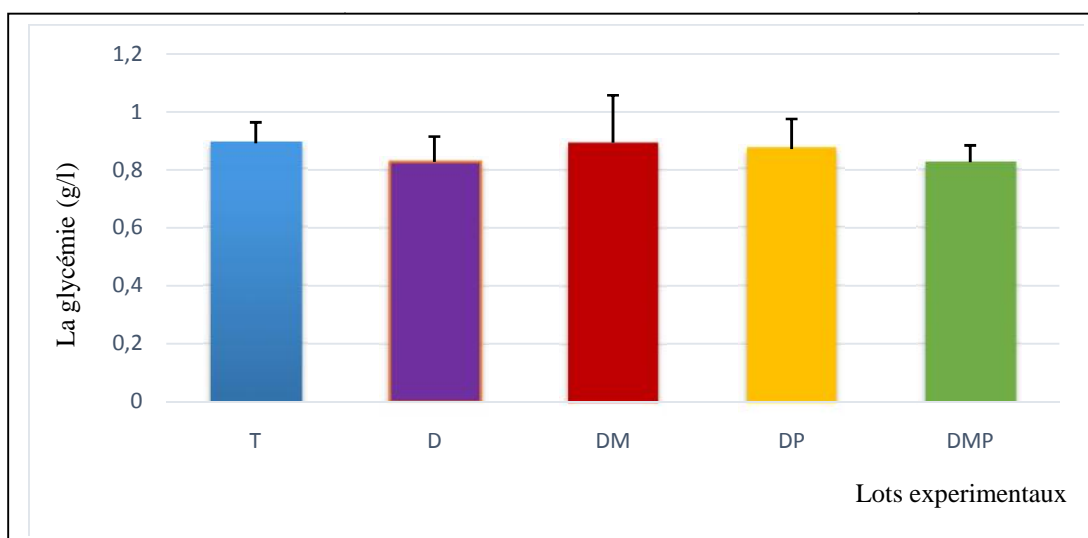


**Figure 16:** Le taux de glucose chez les rats diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP) et le mixte (DMP) durant 41 jours.



**Figure 17 :** Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) en fonction du temps.

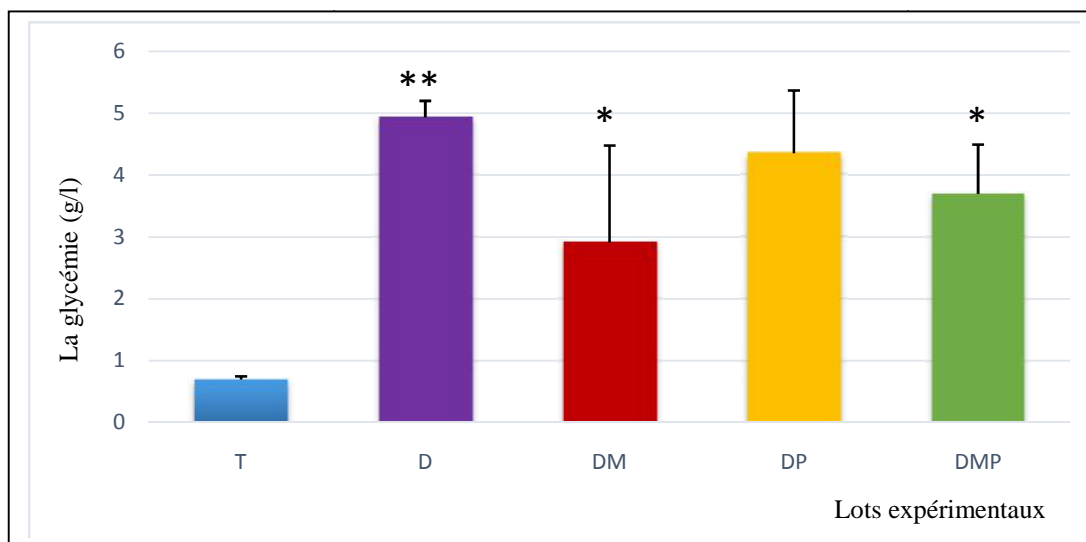
Nous confirmons après avoir calculé la moyenne du taux de glucose, que cette dernière reste stable au niveau des lots d'expérimentation avant l'induction du diabète, ne dépassant pas 1g/l (**Figure 18**).



**Figure 18:** Le taux de glucose moyen avant induction du diabète chez les rats non traités (D), traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

Toutefois l'étude des résultats obtenus de la glycémie, après induction du diabète, démontre une augmentation conséquente de celle-ci chez les rats diabétiques(D) comparativement aux rats témoins (T). Différence hautement significative ( $p < 0.0001$ ).

A propos des rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte (DMP) nous relevons également une différence par rapport aux rats diabétiques (D) qui se traduit par une diminution importante du taux de glucose. Différence significative ( $p < 0.05$ ) (**Figure 19**).



**Figure 19:** Le taux de glucose moyen après induction du diabète chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T). \*  $P < 0.05$  ; \*\*  $P < 0.01$ .

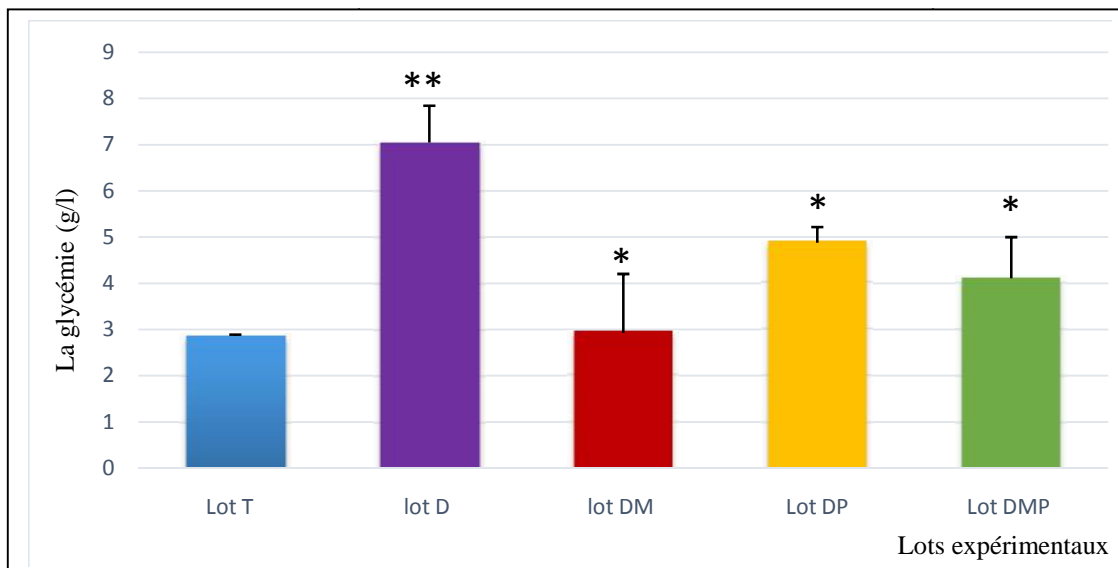
### 3.2. Paramètres biochimiques étudiés après le sacrifice

#### 3.2.1. La glycémie

Selon les résultats obtenus après le prélèvement sanguin central, nous notons une moyenne de glycémie très élevée chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Différence hautement significative ( $p < 0.001$ ). Ces valeurs appuient celles obtenus lors de l'analyse de la glycémie avant le sacrifice.

A propos des rats diabétiques traités par le miel (DM) nous relevons une diminution considérable du taux de glucose par rapport aux rats diabétiques (D). Différence significative ( $p < 0.01$ ).

Contrairement aux rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP) et le mixte (DMP) qui affichent une faible baisse de la glycémie mais non négligeable par rapport aux rats diabétiques (D). Différences significatives ( $p < 0.05$ ) (**Figure 20**).

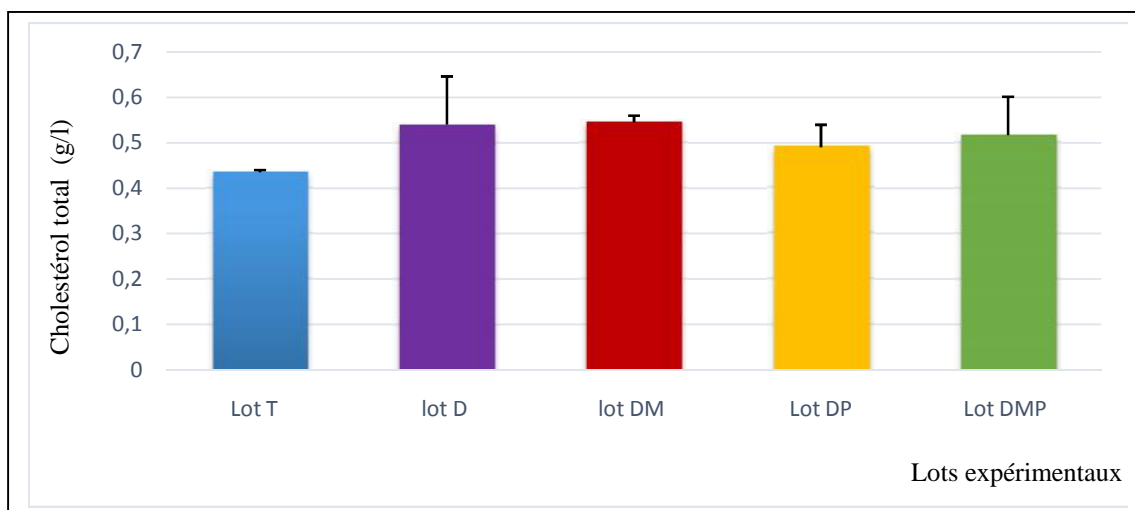


**Figure 20** : Le taux de glucose moyen après le sacrifice chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T). \*  $P < 0.05$  ; \*\*  $P < 0.01$ .

### 3.2.2. Le taux de cholestérol total sérique (ChT)

Les résultats observables à partir de l'analyse du taux de cholestérol total sérique nous permettent de constater une légère augmentation chez les rats diabétique (D) comparativement aux rats témoins (T).

Cependant, les résultats des rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte (DMP) présentent une moyenne du taux de cholestérol total sérique presque similaire à celle des rats diabétiques (D). Contrairement aux rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP) qui affichent une faible diminution par rapport aux rats diabétiques (D) (**Figure 21**).

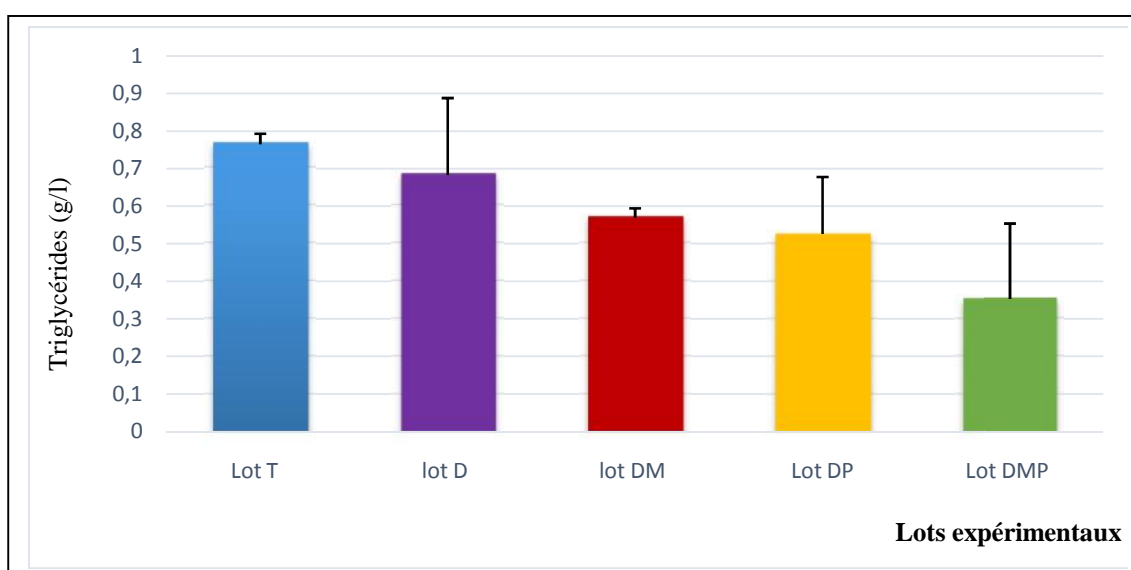


**Figure 21** : Le taux de cholestérol total moyen chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats

### 3.2.3. Le taux des triglycérides sériques(TG)

L'analyse biochimique révèle une concentration élevée des triglycérides sériques chez les rats témoins (T), presque égale à celle des rats diabétiques (D).

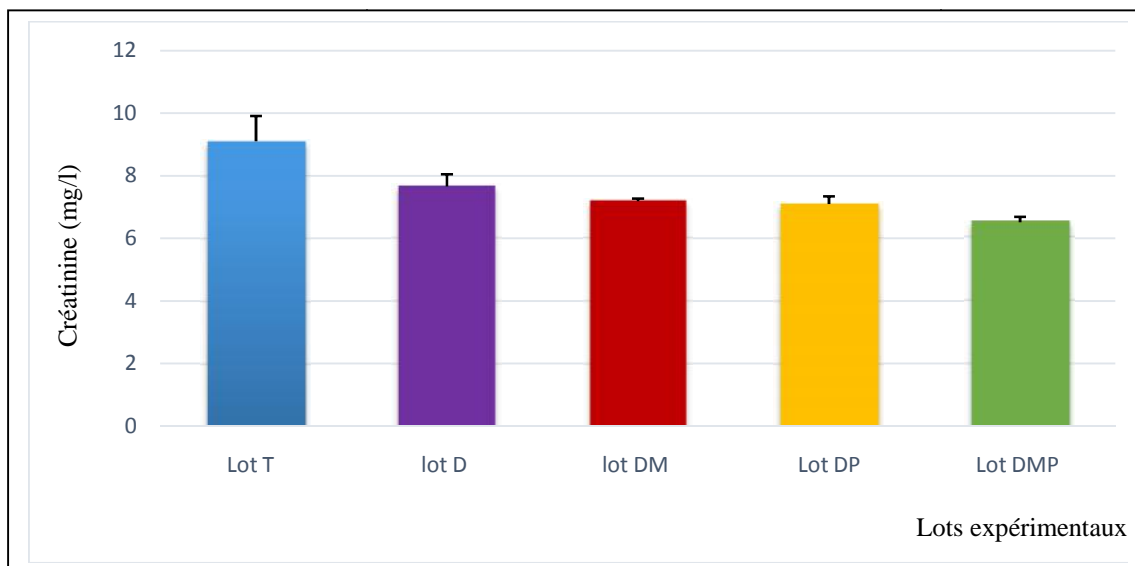
Cependant, les rats diabétiques traités par le miel (DM) et l'extrait de pollen (DP) affichent une concentration moins importante comparativement aux rats diabétiques (D). Tandis que les rats diabétiques traités par le mixte (DMP) présentent une importante diminution par rapport aux autres lots d'expérimentation (**Figure 22**).



**Figure 22** : Le taux des triglycérides chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

### 3.2.4. Le taux de créatinine sérique

D'après les résultats nous observons des taux de créatinines pratiquement semblables pour les lots d'expérimentation (**Figure 23**).

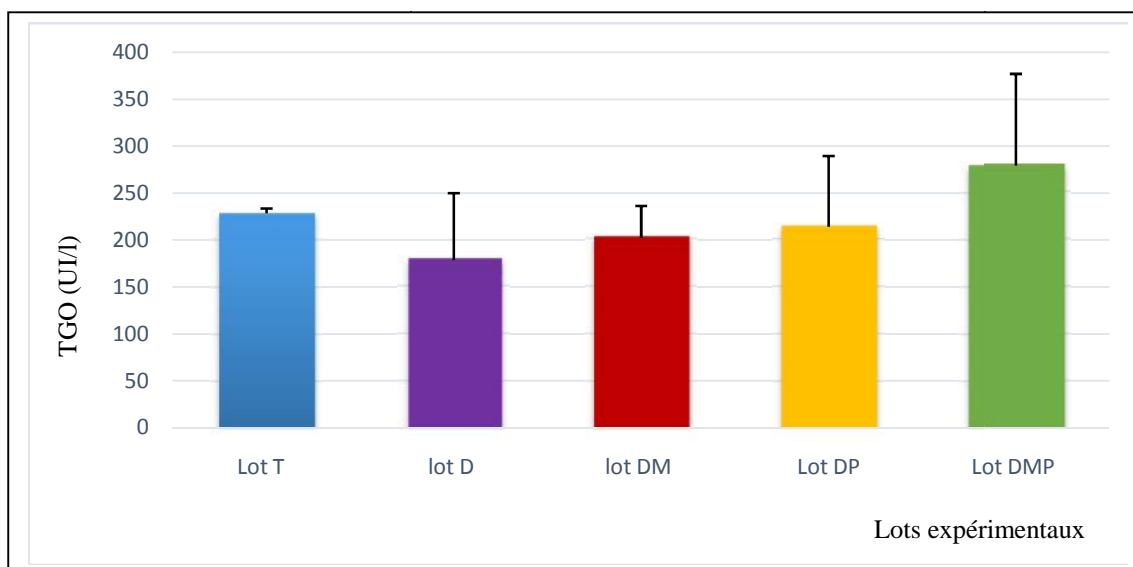


**Figure 23** : Le taux de créatinine chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

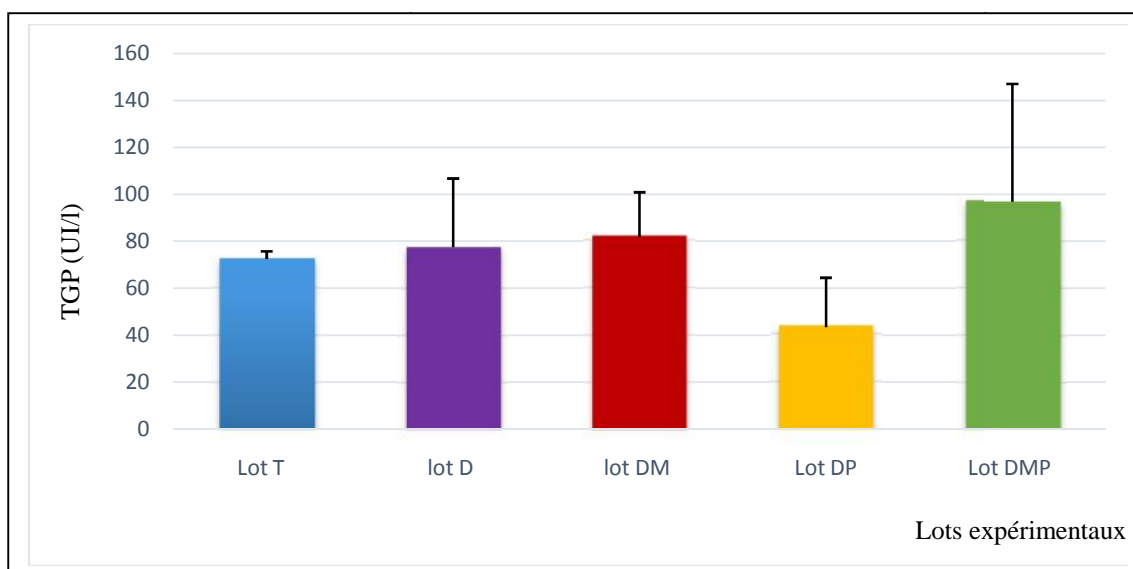
### 3.2.5. Les transaminases TGO (ASAT), TGP (ALAT)

Concernant les variations du taux de TGO, TGP chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM) et les rats témoins (T), ils affichent des valeurs pratiquement semblables. Contrairement au taux de TGP chez les rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP) dont la valeur est diminuée par rapport aux rats précédemment cités.

Cependant, nous notons une augmentation importante du taux de TGO, TGP chez les rats diabétiques traités par le mixte (DMP) comparativement aux autres lots d'expérimentation (**Figure 24, 25**).



**Figure 24 :** le taux des TGO chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).



**Figure 25 :** le taux des TGP chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

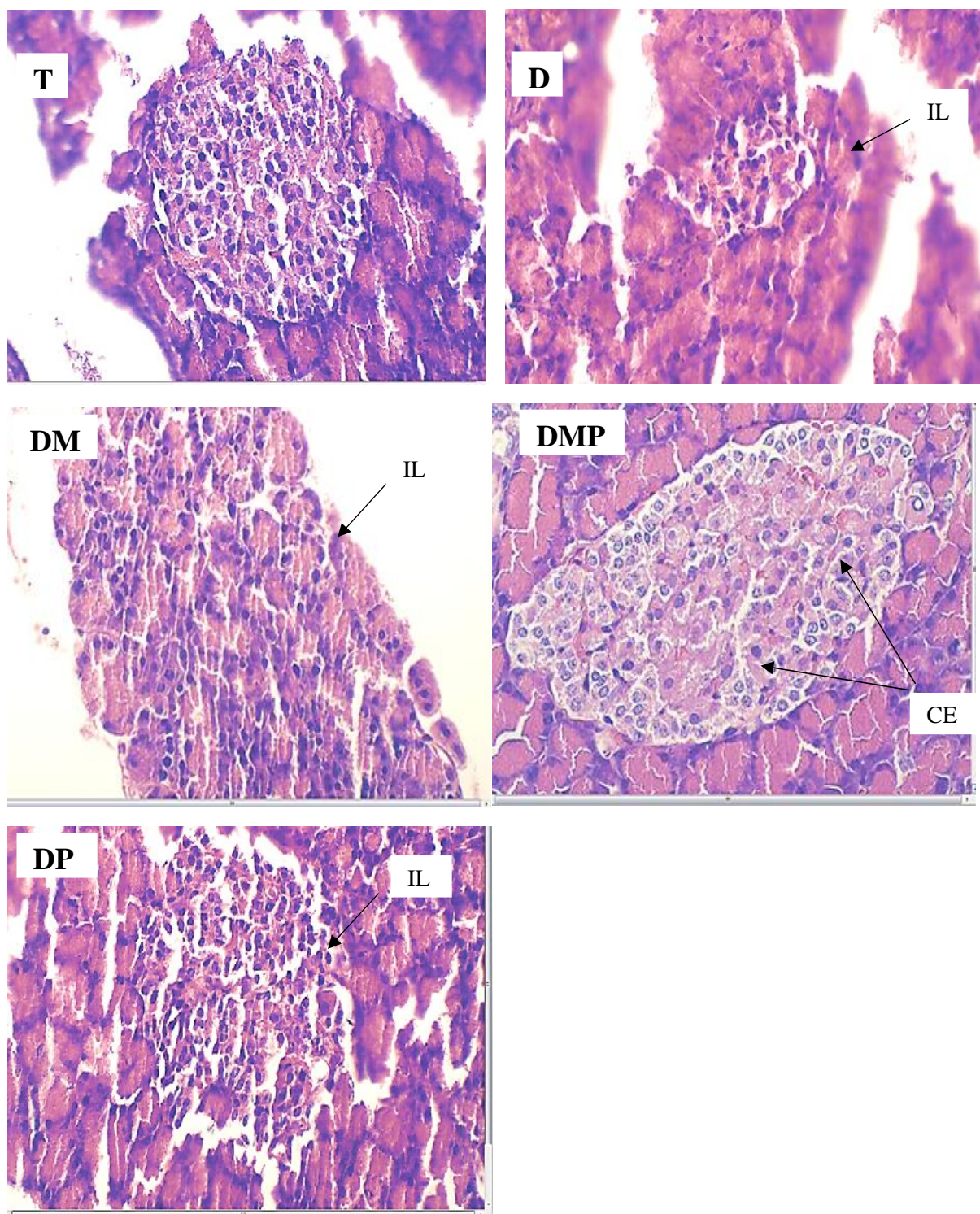
## **4. Etude histologique**

### **4.1. Histologie du tissu pancréatique**

L'examen microscopique du pancréas chez les rats diabétiques (D), nous permet d'observer une réduction du nombre ainsi qu'une atrophie des îlots de Langerhans avec une destruction architecturale et une raréfaction des cellules au sein de ces îlots signifiant la nécrose cellulaire, comparativement aux rats témoins(T) qui présentent des îlots de taille et de nombre normaux avec un parenchyme tissulaire endocrinien dans la limite histologique de la normale.

L'histologie du tissu pancréatique des rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte (DMP), nous révèle un nombre plus important avec une réduction de taille moins marquée des îlots de Langerhans par rapport aux rats diabétiques (D). Nous notons également un nombre plus élevé des cellules de Langerhans avec des îlots bien circonscrits. Cet aspect histologique des rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte (DMP)est presque similaire à celui des rats témoins (T).

Concernant la morphologie du tissu pancréatique chez les rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP), nous positionnons son aspect à un niveau intermédiaire entre l'aspect des rats traités par le miel (DM) et le mixte (DMP)et celui des rats diabétiques (D) ; c'est-à-dire que nous notons une réduction du nombre et de la taille des îlots de Langerhans moins marquée que chez les rats diabétiques (D)mais plus importante par rapport aux rats traités par le miel (DM) et le mixte (DMP) (**Figure26**).

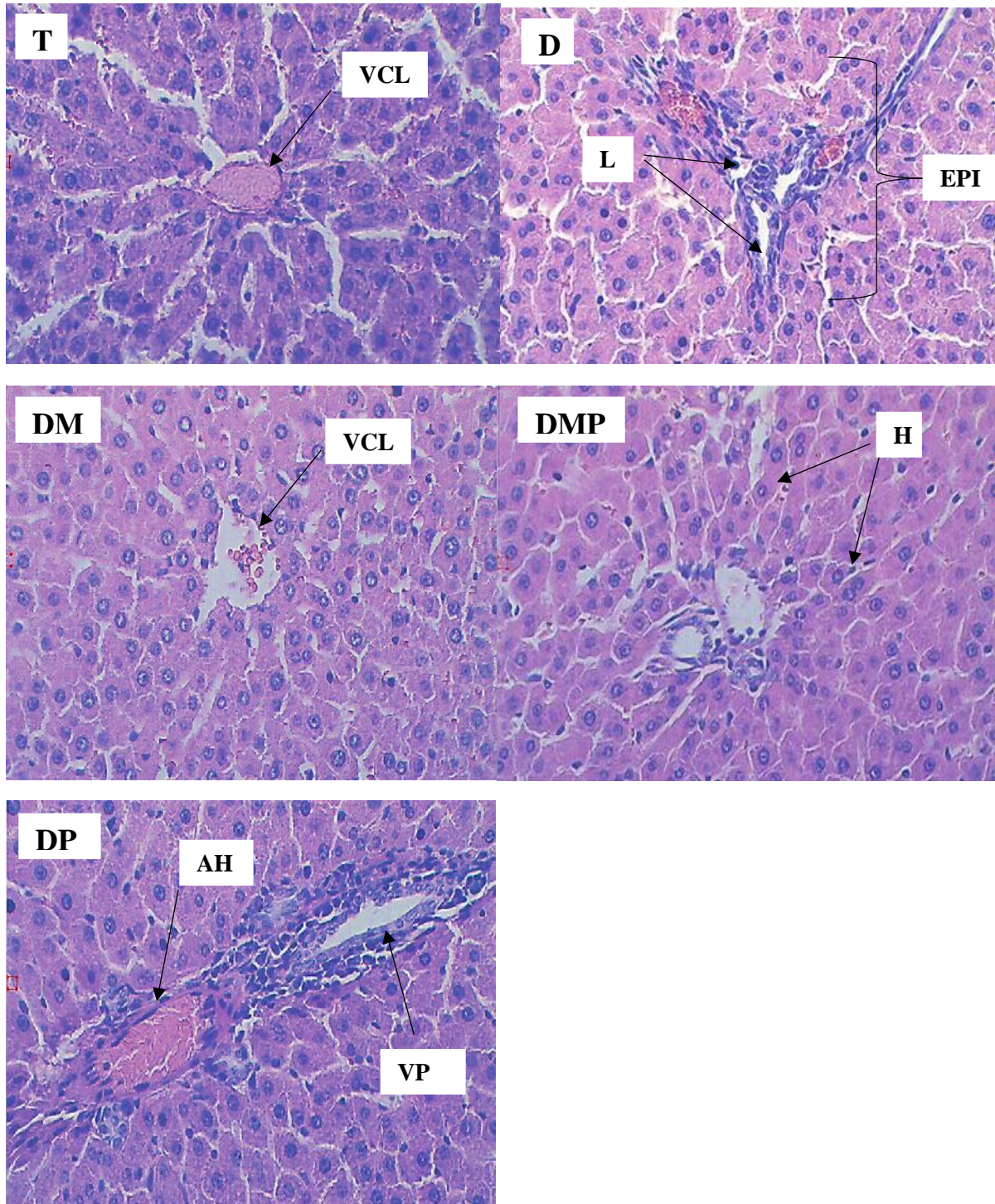


**Figure 26** : Coupes histologiques du tissu pancréatique chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) (Coloration par l'hématoxyline + éosine) (X40). IL : Ilots de Langerhans. CE : Cellules Endocrines. NC : Nécrose Cellulaire.

#### **4.2. Histologie du tissu hépatique**

L'histologie du tissu hépatique montre un aspect similaire chez les rats témoins (T), diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte (DMP). En effet, nous observons des hépatocytes normaux avec absence de dépôt de sels biliaires ou de lipides et sans destruction architecturale. De plus aucun signe d'inflammation portale ou péri portale (hépatite) n'a été observé.

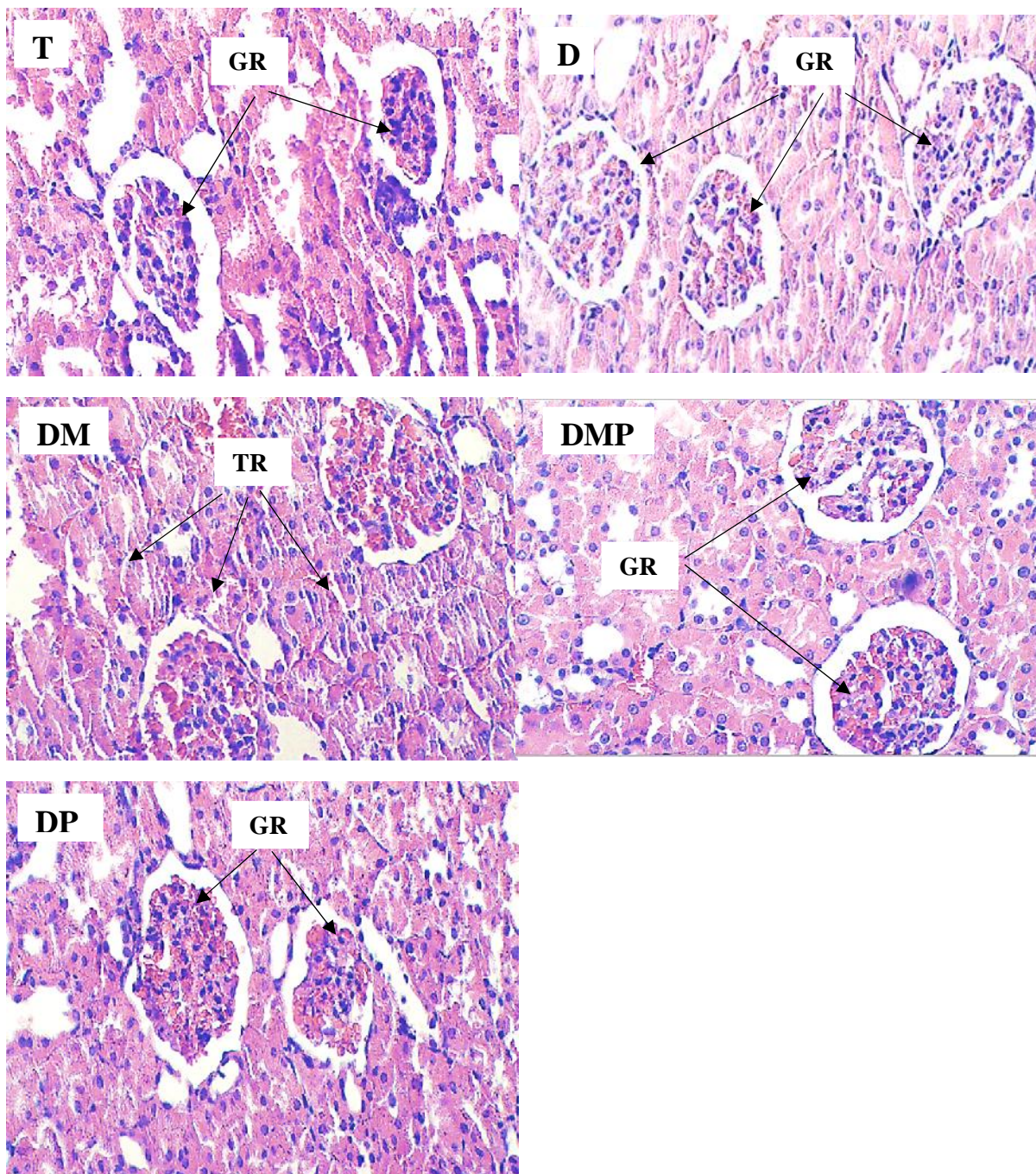
Par ailleurs, l'étude histopathologique du parenchyme hépatique chez les rats diabétiques (D) et les rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP) a montré une infiltration lymphocytaire (inflammation) de l'espace portale et péri-portale signifiant une hépatite modérée. Toutefois, le degré d'inflammation est plus marqué chez les rats diabétiques (D) (**Figure 27**).



**Figure 27 :** Coupes histologiques du tissu hépatique chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP) et le mixte (DMP) (Coloration par l'hématoxyline +éosine) (X40). VCL : Veine Centro-Lobulaire. H : Hépatocytes. EPI : Espace Portale Infiltré. L : Lymphocytes. AH : Artère Hépatique. VP : Veine Porte.

### **4.3. Histologie du tissu rénal**

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 histologiques de néphropathie diabétique, notamment, absence de glomérulosclérose et de micro angiopathie diabétique (**Figure 28**).



**Figure 28** : Coupes histologiques du tissu rénal chez les rats témoins (T), rats diabétiques (D) et rats diabétiques traités par me miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) (Coloration par l'hématoxyline +éosine) (X40). GR : Glomérules Rénaux. TR : Tubules Rénaux.

- ❖ Le diabète sucré est considéré aujourd'hui comme le mal du siècle. Cette maladie métabolique chronique voit son incidence croître de manière exponentielle et touche désormais plus de 382 millions de personnes à travers le monde. Des efforts importants sont fournis en termes de prévention du diabète à travers le monde pour enrayer la progression de cette pandémie.
- ❖ En effet, plusieurs traitements préventifs de l'hyperglycémie à base de plantes médicinales et de produits de l'abeille sont en cours de recherche afin de permettre de retarder l'apparition des complications et de limiter la mortalité liée au diabète.

Etant donné que le miel est connu depuis des millénaires pour ses vertus thérapeutiques, notamment ses propriétés antibactériennes, antioxydantes, anti-inflammatoires, cicatrisantes ainsi qu'antidiabétiques. Pour cette raison nous nous sommes intéressés à ce remède naturel.

- ❖ Notre étude consiste à évaluer l'effet antidiabétique du miel et du pollen ainsi que leur mixture, dans un cadre d'expérimentation *in vivo*. Les paramètres que nous avons étudiés sont : les paramètres biologiques, biochimiques et histologiques.

Avant l'expérimentation, nous avons testé la toxicité du miel (10%), du pollen (1%) et du mixte (10% Miel + 1% Pollen) et aucun effet toxique n'a été observé.

- ❖ Les résultats des paramètres biologiques nous ont permis ; En premier lieu, d'étudier l'évolution pondérale des rats Wistar pendant la durée d'expérimentation. Ce qui a révélé chez les rats diabétiques (D), une diminution importante de poids corporel à partir de l'induction du diabète par l'injection intrapéritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) (60mg/kg) jusqu'au dénouement de l'expérimentation ( $257,3 \pm 23,8$  g à  $202 \pm 25,35$  g) comparativement aux rats témoins (T) ( $285 \pm 4$  g à  $304,5 \pm 0,5$  g). Cette manifestation est la conséquence de l'état diabétique. Ces résultats sont en concordance avec les travaux établis par Akbarzadeh et *al* (2007) et Shirwaikar et *al* (2006).

Concernant les rats diabétiques traités par le miel (DM), nous avons constaté une perte de gains du poids corporel après induction du diabète ( $207,5 \pm 4,5$  g à  $172,5 \pm 3,5$  g) par rapport aux rats diabétiques (D), cette observation pourrait être expliquée par le poids réduit des rats traités par le miel au moment de l'induction du diabète. Cependant, les travaux d'AL Aamri (2017) ont démontré que le traitement par le miel n'affecte pas le poids corporel.

❖ En second lieu, ces paramètres nous ont permis également de mesurer la solution consommée chez les lots d'expérimentation durant 41 jours. Les résultats ont démontré chez les rats diabétiques (D), une augmentation importante de consommation d'eau entre les périodes ; avant et après induction du diabète ( $165,13 \pm 2,64$  ml à  $401,66 \pm 76,22$  ml) par rapport aux rats témoins (T) ( $171,75 \pm 1,28$  ml à  $126,92 \pm 26,28$  ml). Cette observation est un état de polydipsie chez le diabétique, ces résultats correspondent à ceux notés par Akbarzadeh et al (2007).

A propos des rats traités par le miel (DM) et le mixte (DMP), nous relevons une consommation importante de la solution avant l'induction du diabète ( $228,23 \pm 10,34$  ml et  $235,33 \pm 15,26$  ml respectivement) par rapport aux rats non traités (D) ( $165,13 \pm 2,64$  ml), cette observation est probablement due au caractère sucré du miel. Cependant, leur consommation d'eau, après l'induction du diabète, s'est avérée diminuée ( $354,25 \pm 48,58$  ml et  $351,66 \pm 60,13$  ml respectivement) comparativement aux rats diabétiques (D) ( $401,66 \pm 76,22$  ml). Cette constatation concorde avec les résultats des recherches d'Arabmoazzen et al (2015) qui ont travaillé sur l'effet antidiabétique du miel chez le rat hyperglycémique induit par le bruit.

❖ L'étude des paramètres biochimiques essentiellement la glycémie, a révélé chez les rats diabétiques (D) une augmentation considérable du taux de glucose dans le sang ( $0,73 \pm 0,042$  g/l à  $5,14 \pm 0,316$  g/l) par rapport aux rats témoins (T) ( $0,815 \pm 0,11$  g/l à  $0,7 \pm 0,07$  g/l), cette observation a été remarquée 72 heures après l'injection intrapéritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ) à 60mg/kg. L'état de l'hyperglycémie chez les rats diabétiques (D) est resté permanent jusqu'à la fin de l'expérimentation. Ces résultats correspondent à ceux établis par Wu et Huan (2008) (hyperglycémie des rats diabétiques entre 3 à 6 g/l après injection intrapéritonéale (IP) de la streptozotocine (STZ)).

Les mesures de la glycémie durant toute la période de l'expérimentation (41 jours) nous ont permis de mettre en évidence l'effet hypoglycémiant du miel.

En effet, chez les rats diabétiques traités par le miel (DM), les résultats indiquent une diminution significative du taux de glucose dans le sang ( $2,9 \pm 1,56$  g/l), après l'induction du diabète, comparativement aux rats diabétiques (D) ( $4,93 \pm 0,26$  g/l), mais cette valeur reste au-dessus de celle observée chez les rats témoins (T) ( $0,69 \pm 0,05$  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) et 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.

Concernant les rats diabétiques traités par le mixte (DMP), les résultats appuient l'effet antidiabétique du miel, qui constitue un des deux composants de la mixture ( $3,69 \pm 0,79$  g/l). Cependant, la diminution du taux de glucose reste modérée comparativement aux rats diabétiques traités par le miel (DM).

Tandis que les résultats de la glycémie, chez les rats diabétiques traités par le pollen (DP), affichent une légère diminution du taux de glucose ( $4,35 \pm 1,01$  g/l) par rapport aux rats diabétiques (D). Ce qui suggère que le pollen ne possède probablement pas d'effet hypoglycémiant comparativement au miel, mais ces résultats ne semblent pas concorder avec ceux apportés par Cornara et *al* (2017) qui ont travaillé sur les propriétés thérapeutiques des composants bioactifs des différents produits de l'abeille.

❖ L'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie sont deux grands problèmes chez les patients atteints de diabète sucré et sont responsables de complications vasculaires.

Chez les rats diabétiques (D) nous constatons une légère augmentation du cholestérol total sérique ( $0,54 \pm 0,1$  g/l) comparativement aux rats témoins (T) ( $0,43 \pm 0,005$  g/l). En effet, il a été indiqué que l'élévation des lipides sériques chez les rats rendus diabétiques par la streptozotocine (STZ) joue un rôle important dans la pathologie du diabète (Sharma et *al*, 2008). Cependant, le taux de cholestérol total chez les rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte (DMP) est pratiquement semblable à celui des rats diabétiques (D) ( $0,54 \pm 0,01$  g/l et  $0,51 \pm 0,08$  g/l respectivement). Cela concorde avec les travaux d'Arabmoazzenet *al* (2015).

Tandis que les rats diabétiques traités par le pollen (DP) affichent une légère diminution du taux de ce paramètre ( $0,49 \pm 0,049$  g/l) par rapport aux rats diabétiques (D). Ces résultats sont en concordance avec ceux publiés par Cornara et *al* (2017) qui affirment l'activité hypolipidique du pollen.

❖ Concernant le taux des triglycérides sériques, nous observons un taux élevé chez les rats témoins (T) ( $0,76 \pm 0,035$  g/l), cela est probablement lié à leur surcharge pondérale.

Les résultats obtenus de l'hypertriglycéridémie chez les rats diabétiques (D) ( $0,68 \pm 0,2$  g/l) confirment les données apportées par Sharma et *al*, (2008). En effet, il a déjà été noté que l'hyperlipidémie caractérise les rats rendus diabétiques par la streptozotocine (STZ).

Cependant, les rats diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP) et le mixte (DMP) indiquent des valeurs moins élevées que celles des rats diabétiques (D) ( $0,57 \pm 0,03$  g/l,  $0,52 \pm 0,15$  g/l et  $0,35 \pm 0,2$  g/l respectivement). Ces résultats rejoignent les données obtenues par Cornara et *al* (2017).

❖ En ce qui concerne les autres paramètres biochimiques étudiés au cours de notre expérimentation à savoir ; la créatinémie et les transaminases (TGO, TGP), nous constatons chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) que les résultats semblent ne pas être perturbés autant que les troubles glycémiques et lipidiques observés. Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux publiés par Erejuwa et *al* (2012).

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

Ces changements pathologiques observés dans notre travail sont presque similaires avec les résultats rapportés par Jamal Ali Hmza et *al* (2013) qui proposent que la streptozotocine (STZ) soit absorbée par les cellules 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) et le mixte (DMP) s'est avérée presque similaire à celle des rats témoins (T). Ces observations sont en concordance avec celles 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 10% a protégé la majorité des cellules 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.

Tandis que l'analyse histopathologique chez les rats diabétiques traités par le pollen (DP) a montré une légère amélioration de l'état des îlots de Langerhans avec une augmentation modérée du nombre de cellules endocrines comparativement aux rats diabétiques (D), ce qui ne concorde pas avec les résultats de Cornara et *al* (2017) qui affirment l'activité hypoglycémisante du pollen,

L'ensemble des résultats histologiques du tissu pancréatique des rats d'expérimentation sont compatibles avec les paramètres biologiques et biochimiques des animaux.

❖ L'examen microscopique du tissu hépatique des rats d'expérimentation nous a permis d'observer une discrète hépatite portale chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Cette constatation est probablement relative à l'action hépatotoxique de la streptozotocine (STZ) qui est considérée comme un produit de chimiothérapie ([www.webcrawler.com/ Ads American Heritage Dictionary](http://www.webcrawler.com/Ads/AmericanHeritageDictionary)).

A propos des rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte (DMP), nous observons un tissu hépatique normal sans aucune inflammation portale ni péri portale. A partir de cette analyse nous pouvons suggérer que le miel possède un effet protecteur contre l'hépatotoxicité.

Tandis que le traitement par le pollen ne détient pas le même degré de protection vis-à-vis de l'hépatotoxicité comparativement au miel. En effet, l'analyse histologique révèle quelques foyers d'hépatite moins marqués que ceux retrouvés chez les rats diabétiques (D).

❖ L'étude histologique du tissu rénal chez les lots d'expérimentation montre un parenchyme rénal normal sans aucune lésion.

**Conclusion**

**&**

**Perspectives**

Le diabète est un trouble métabolique chronique touchant le métabolisme des carbohydrates, des protéines, et des acides gras. Il est causé par une déficience absolue ou relative de la sécrétion ou la résistance d'insuline. Cette démenche est caractérisée par une hyperglycémie causant de variables types de complications secondaires associées à une morbidité et une mortalité.

Actuellement, plusieurs traitements synthétiques sont disponibles pour contrôler ou traiter le diabète, mais ils ne sont pas effectifs.

L'évaluation de l'activité antidiabétique des traitements naturels, le miel et le pollen a été réalisée chez le rat de la souche Wistar. Le résultat obtenu du test de toxicité aiguë du traitement choisis ne montre aucun effet remarquable.

Après la période du traitement préventif de 21 jours par le miel d'euphorbe (10%), l'extrait du pollen multifloral (1%), et le mixte -miel et pollen- chez des rats mâles par voie orale (VO), l'induction du diabète a été établis avec la Streptozotocine (STZ) à raison de 60mg/kg par une injection intrapéritonéale (IP), à une seule dose, chez tous les lots expérimentaux sauf le lot témoin.

Pour évaluer l'activité antidiabétique du traitement étudié, quelques paramètres biochimiques à savoir le taux de glycémie, cholestérolémie, ASAT, ALAT, transaminasémie, créatininémie ont été mesurés ainsi une étude histologique de certains organes (pancréas, foie, rein).

A la fin de l'expérimentation, les rats sont maintenus à jeun pendant 18 heures, ensuite ils sont sacrifiés. Le sang prélevé de la veine porte, de chaque rat, était récupéré pour faire les analyses biochimiques mesurés. De plus, quelques organes à savoir le pancréas, le foie et le rein ont été prélevés et destinés vers l'étude histologique.

Les résultats de la glycémie montrent une stabilité qui ne dépasse pas 1g/l durant 21 jours avant l'induction du diabète pour tous les lots d'expérimentation.

Les résultats obtenus de la glycémie, après l'induction du diabète, démontrent une augmentation hautement significative chez les rats diabétiques (D) comparativement aux rats témoins (T). Cependant, les rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte-miel et pollen- (DMP) révèlent une diminution significative de la glycémie par rapport aux rats diabétiques (D).

Les résultats de l'analyse du cholestérol dévoilent une légère augmentation chez les rats diabétique (D) par rapport aux rats témoins (T). Par ailleurs, les résultats des rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte-miel et pollen- (DMP) présentent un taux de cholestérol

presque semblable aux rats diabétiques (D). Tandis que les rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP) montrent une faible diminution en comparaison avec les rats diabétiques (D).

Le taux des triglycérides chez les rats témoins (T) est presque égal à celui des diabétiques (D). Cependant, les rats diabétiques traités par le miel (DM) et l'extrait de pollen (DP) montrent une concentration moins importante comparativement aux rats diabétiques (D). Contrairement aux rats diabétiques traités par le mixte -miel et pollen- (DMP) qui présentent une diminution importante par rapport aux autres lots.

L'analyse de la créatinine démontre des concentrations pratiquement semblables pour tous les lots expérimentaux.

Le dosage des ALAT et ASAT chez les rats diabétiques (D), les rats diabétiques traités par le miel (DM) et les rats témoins (T) affiche des valeurs pratiquement semblables. Contrairement aux taux d'ALAT chez les rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP) dont la valeur est diminuée par rapport aux rats des autres lots.

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, c'est une nécrose cellulaire. Par contre, les rats témoins (T) présentent des îlots de taille et de nombre normaux avec un parenchyme tissulaire endocrinien dans la limite histologique de la normale.

L'histologie du tissu pancréatique des rats diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte -miel et pollen- (DMP), révèle un nombre plus important de cellules endocrines avec une réduction de taille moins marquée et un nombre plus élevé des îlots de Langerhans par rapport aux rats diabétiques (D). Cet aspect histologique des rats diabétiques traités par le miel (DM) et diabétique traités par le mixte -miel et pollen- (DMP) ressemble fortement à celui des rats témoins (T).

Chez les rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP), une réduction du nombre et de la taille des îlots de Langerhans est moins importante que chez les rats diabétiques (D) mais plus considérable que chez les rats traités par le miel (DM) et le mixte -miel et pollen- (DMP).

L'aspect histopathologique du tissu hépatique est normal chez les rats témoins (T), les diabétiques traités par le miel (DM) et le mixte -miel et pollen- (DMP). En effet, les

hépatocytes sont normaux sans dépôt de sels biliaires ou de lipides et sans destruction architecturale, et absence d'une hépatite.

Par ailleurs l'étude histopathologique du foie chez les rats diabétiques (D) et chez les rats diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP) révèle une hépatite modérée qui s'affirme par l'infiltrat lymphocytaire qui est plus remarquable chez les rats diabétiques (D).

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 diabétique.

Suivant les conditions expérimentales de ce travail, l'ensemble des résultats évoque éventuellement que le miel d'euphorbe est plus efficace que l'extrait de pollen et de mixte, et présente 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 : augmenter la durée du traitement, changer la voie d'administration, travailler sur d'autres souches d'animaux, tester des différentes doses de miel et de pollen, utiliser des techniques de coloration plus avancées, étudier d'autres paramètres.

# **Références bibliographiques**

(A)

- **ADA (American Diabetes Association), 2007.** Standards of medical care in diabetes-. Diabetes Care ; 30 (1) : S4-S41.
- **ADA (American Diabetes Association), 2009.** Diagnosis and classification of diabetesmellitus. Diabetes Care ; 32 (1) : S62-S67.
- **Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi M.R, Jamshidi S.H, Farhangi A, Allan Verdi A, 2007.** Induction of diabetes by streptozotocin in rats. Indian journal of clinicalbiochemistry ;22 (2) :60-64.
- **Al Aamri Z.M, Ali B.H, 2017.** Does honey have any salutary effect against streptozotocin-induced diabetes in rats ? J Diabetes metabdisord ; 24 :16-4.
- **Alberti K.G, Zimmet P, Shaw J, 2006.** Metabolic syndrome- a new world – wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. Diabet Med ; 23 : 469-80.
- **Amadou A, 2006.** Étude d'une recette traditionnelle des écorces de tronc de *Sclerocaryabirrea hosch* et de *Uapacatogoensis pax* utilisées dans le traitement du diabète. Thèse de Doctorat. Université de Bamako.
- **Arabmoazzen S, Sarkaki A, Saki G, Mirshekar M.A, 2015.** Antidiabetic effect of honey feeding in noise induced hyperglycemic rat : involvement of oxidative stress. Iran J Basic Med ; 18 :745-751.
- **Azzi R, Djaziri R, Lahfa F, Sekkal F.Z, Benmehdi H, Belkacem N, 2012.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in the traditional treatment of diabetes mellitus in the North Western and South Western Algeria. Journal of Medicinal Plants Research Vol. 6(10), pp. 2041-2050.

(B)

- **Bahel P. S, SHukla S, Mathura R. K, Randa R, 2009.** A comparative study to evaluate the effect of honey dressing and silver sulfaiazine dressing on wound healing in burn patients, Indian J PlastSurg, 42(2), 176-181.
- **Barceló A, 1996.** Série de monographies sur les maladies liées au vieillissement : VIII. Diabète sucré non-insuline-dépendant. Maladies chroniques au Canada ; 17(1) : 1-21.

- **Bellakhdar J, Claisse R, Fleurentin J, Younos C, 1991.** Repertory of standard herbal drugs in the Moroccan pharmacopoeia. *J. Ethnopharmacol.* 35: 123-143.

- **Bernhoft A, 2010.** A brief review on bioactive compounds in plants. Bernhoft A.

- **Blanc M, 2010.** Propriétés et usage médical des produits de la ruche, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université de Limoges. Thèse de Doctorat.

- **Buyschaert M, Hermans M.P, 1998.** Critères révisés et nouvelle classification des diabètes sucrés. *Louvin Med* ; 117: 1-6.

(C)

- **Capet F, Debaille R, Tafforeau J, Van-Oyen H, 1999.** Situation Actuelle et Eléments pour le développement d'une Politique de Santé : diabète épidémiologie. *CROSP* ; 19 (1-12) : 27-28.

- **Carillon A, 2009.** Place de la Phytothérapie dans les systèmes de santé au XXIème siècle. Séminaire International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales. Djerba, Maroc.

- **Cherbuliez T, Roch D, 2003.** L'Apithérapie, médecine de l'abeille, Bruxelles, Editions Amyris SPRL, 255p.

- **Cicoella A, Nalbone G, Laot-Cabon S, 2012.** Evaluation du lien entre environnement chimique, obésité et diabète (Projet ECOD). La Fédération Nationale de la Mutualité Française.

- **Clement H, 2002.** Guide de miel, 40 miels à découvrir, Paris, Edition Rustica, 64p.

- **Cooke A, 2009.** Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis : how might infection modulate the onset of type 1 diabetes ? *Immunology* ; 126 : 12-7.

- **Cornara L, Biagi M, Xiao J and Burlando B, 2017.** Therapeutic Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Frontiers in pharmacologie, Italy*; 8:412.

- **Cosson E, 2010.** Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Gynécologie Obstétrique BiolReprod* ; 39 : S239–50.
- **Cousin N, 2010.** Les trésors de la ruche, miel, gelée royale, pollen... Paris, Editions du Club France loisier avec l'autorisation des Editions Rustica, 143p.

(D)

- **Dali-Sahi M, Benmansour D, Aouar A, Karam N, 2012.** Etude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endommagées de l'ouest Algérien. *Lebanese Science Journal* ; 13 (2) : 17-26.
- **Darrigol J.L, 1979.** Le miel pour votre santé, St- Jean-de-Braye (France), Editions Dangles, 140p.
- **DeFronzo R.A, 1997.** Pathogenesis of type 2 diabetes : metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev*; 5 : 177-269.
- **Dey lucey MD, Anoja S, Attele DDS, Chun-Su Yuan MD., 2002.** Alternative therapies for type 2 diabetes. *Alternative medicine Review*; 7(1) : 45-58.
- **Drouin P, Blickle J.F, Charbonnel B, Eschwege E, Guillausseau P.J, Plouin P.F, Daninos J.M, Balarac N, Sauvanet J.P\*, 1999.** Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. *Diabetes&Metabolism (Paris)* ; 25, 72-83.

(E)

- **Eddouks M, Maghrani M, Lemhadri A, Ouahidi M.L, Jouad H, 2002.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *J. Ethnopharmacol.* 82: 97-103.
- **Eisenbarth GS, 1986.** Type 1 diabetes mellitus. A chronic auto-immune disease. *N Engl J Med* ; 314 : 1360-8.
- **Erejuwa O.O, Sulaiman S.A, Ab Wahab M.S, 2012.** Honey - A Novel Antidiabetic Agent. *International journal of biological sciences*; 8 (6): 913-934.
- **Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes, 2012.** *Diabetes Care* ; 35 (1): S4–S10.

- **Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1997.** Report. *Diabetes Care* ; 20 : 1183-97.

(F)

- **Féry F, Paquot N, 2005.** Etiopathogenesis and pathophysiology of type 2 diabetes. *Rev Médicale Liège* ; **60**: 361–8.

- **FID (Fédération International du Diabète).** Atlas du Diabète 6ème Edition. **2013.** [http://www.idf.org/sites/default/files/FR\\_6E\\_Atlas\\_full.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf).

- **Fournier R, 2009.** ABC de l'Apithérapie, Editions Paris, Grancher, 2009, 140p.

(G)

- **Gethin G T, Cowman S, 2008.** Bacteriological changes in sloughy venous leg ulcers treated with Manuka honey or hydrogel: an RCT, *J Wound. Care*, 17(6), 241-4, 246-7.

- **Gheldolf N, Engeseth NJ, 2002.** Antioxidant capacity of honeys from various floral sources based on the determination of oxygen radical absorbance capacity and inhibition of in vitro lipoprotein oxidation in human serum samples. *J Agric Food Chem*.

- **Gheldolf N, Wang X.H, Engeseth N.J, 2003.** Buckwheat honey increases serum antioxidant capacity in humans. *J Agric Food Chem*.

- **Ginsberg-Fellner F, Witt M.E, Yagihashi S et al, 1984.** Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus : increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* ; 27 suppl : 87-9.

- **Grimaud G, Ichai C, Adnet P, Barnoud D et al, 1999.** Anesthésie-réanimation du patient diabétique. Paris, Masson. 186 p. ISBN 2225828881-978.

- **Grover J.K, Yadav S, Vats V, 2002.** Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J. of Ethnopharmacol*; 81:81-100.

- **Guénard H, Bioulac B, Boisseau M.R, 2001.** Physiologie humaine. 3ème Ed. Pradel, France. pp : 255, 257, 468.

(H)

- **Halimi S, Rostoker G, Altman J.J, Attali C et al, 1999.** Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Agence française de sécurité des produits de santé. Recommandation de bonne pratique : 13-19.

- **Harborne J.B, Williams C.A, 2000.** Advances in flavonoids research since 1992. *Phytochemistry*; 55: 481-504.

- **Hermans M.P, 1998.** Diabète de type 2 et adaptation thérapeutique. *Louvain Med* ; 118 : S2-S8.

(J)

- **Jamal Ali Hmza A, Omar E, Adnan A, Muhamed T, 2013.** Osman. NigellasativaOil Has SignificantRepairingAbility of DamagedPancreatic Tissue Occurs in Induced Type 1 DiabetesMellitus. *Global J. Pharmacol* ; 7 (1) : 14-19.

(K)

- **Kim J, Namchuk M, Bugawan T et al, 1994.** Higher autoanti-body levels and recognition of a linear NH<sub>2</sub>-terminal epitope in the autoantigen GAD65, distinguish stiffman syndrome from insulin-dependent diabetes mellitus. *J Exp Med* ; 180 :595-606.

- **Kuresh A, Youdim A, Jeremy P.E, Spencer, Hangen S, Rice-Evans C, 2002.** Dietary flavonoids as potential neuroprotectants. *BiolChem.*; 383: 503-519.

(L)

- **Ladouri A et Harkouk Y, 2012.** Effet du décocté de *Zygophyllum album* Coss sur le diabète et le stress oxydant associé. These de Doctorat.université d'alger.

- **Lamba S.S, Buch K.Y, Lewis H, Lamba H.J, 2000.** Phytochemicals as potential hypoglycemic agents. *Studies in Natural Products Chemistry*; 21: 457- 496.

- **Lefief-Delkourt, 2010.** Alix, le miel malin. Paris, Ledux. éditions, 186p.

- **Lew A, Rutter W.J, Kennedy G.C, 2000.** Unusual DNA structure of the diabetes susceptibility locus IDDM2 and its effect on transcription by the insulin promoter factor Pur-1/MAZ. *Proc AcadSci USA* ; 97 :12508-12.

(M)

- **Marchand L, Thivolet C, 2016.** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. EMC - Endocrinologie-Nutrition, Volume 13 n 4, S1155-1941(16)67773-9.

- **Marechal P, 2006.** Le monde des abeilles, Communication Presse Edition, 144p.

-**Marles R.J et Farnsworth N.R, 1995.** Antidiabetic plants and their active constituents. Phytomedicine Vol. 2 (2), pp. 137-189. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. Jena. New York.

- **Modak M, Dixit P, Londhe J, Ghaskadbi S, Thomas P.A, 2007.** Indian Herbs and Herbal Drugs Used for the Treatment of Diabetes. J. Clin. Biochem. Nutr; 40: 163–173. 7. V. V. Rajesham, Ravindernath. A, D. V.R.N.

- **Monnier L, 2010.** *Diabétologie*. Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson. 408 p. ISBN : 978-2-294-70868-8.

- **Monnier L, Thuan J-F, 2007.** Type 1 diabetes of the child and the adult. Type 2 diabetes of the adult. Complications of diabetes. *Rev Prat* ; **57**: 653–64.

(O)

- **Olivier L, 2005.** Les bienfaits du miel, Paris, Editions De Vecchi S.A, 101p.

- **OMS (Organisation Mondiale de la Santé), 2002.** Diabète sucré. Aide mémoire ; N°138.

- **OMS (Organisation mondiale de la santé), 2011.** Diabète. Aide-mémoire ; N°312.

- **Orban J.C, Ichai C, 2008.** Complications métaboliques aiguës du diabète. Réanimation ; 17: 761-767.

- **Östenson C.G, 2001.** The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. Acta Physiol. Scand ; 171: 241-247.

- **Oubré A.Y, Carlson T.J, King S.R, Reaven G.M, 1997.** From plant to patient: an ethnomedical approach to the identification of new drugs for the treatment of NIDDM. Diabetologia; 40: 614-617.

-**OECD Organisation for Economic Co-operation and development, 2008.** Annual report

(P)

- **Pocock G et Richards C.D, 2004.** Physiologie humaine : les fondements de la médecine. Ed Masson, Paris ; 565-575.

- **Porcher C.** Physiologie des régulations. [ <http://biologie.univ-mrs.fr>]

(R)

- **Raoul A, 1992.** La Route du Miel, Paris, Editions Nathan, 260p.
- **Redondo M.J, Jeffrey J, Fain P.R et al, 2008.** Concordance for isletauto-immunityamongmonozygotictwins. N Engl J Med ; 356 :2849-50.

(S)

- **Sachon C, Cornet P, Grimaldi A, 2004.** Diagnostic du diabète. In Diabète de typeII, coordonné par Grimaldi A. EMC référence, Elsevier, Paris : 83-101.
- **Sambo M.H, 2005.** Etude du traitement traditionnel du diabete par une recette et les ecorces de tronc de *Manilkaramultinervis*Dub (Sapotaceae). These de Doctorat. Université de Bamako.
- **Sangeeta D, Davinder K, Muneesh K, 2016.** Ethnobotanical Values of Antidiabetic Plants of M.P. Region, India. Journal of Medicinal Plants Studies; 4(3): 26-28.
- **Sanjay M.J, 2002.** Herbal Drugs as Antidiabetics: An Overview.CRIPS;13(2): 9-13.
- **Sharma S.B, Balomajumder C, Roy P, 2008.** Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoidrichextractfrom*Eugenia jambolan*aseeds on streptozotocininduceddiabetic rats. Food and Chemical Toxicology; 46 : 2376-2383.
- **Shirwaikar A, Rajendran K, Barik R, 2006.** Effect of aqueousbarkextract of *Garugapinnata*Roxb. instreptozotocin-nicotinamideinduced type II diabetesmellitus. J. Ethnopharmacol.; 107: 285-290.
- **Sofowora A, 2010.** Plantes médicinales et médecine traditionnelle d’Afrique. Eds, Karthala, pp : 22.
- **SwitiB. Gaikwad, G Krishna Mohan, M. Sandhya Rani, 2014.** Phytochemicals for Diabetes Management. Centre for Pharmaceutical Sciences, Institute of Science and Technology, Jawaharlal Nehru Technological University Hyderabad, Andhra Pradesh, India.

(T)

- **Thulé P.M, 2012.** Mechanisms of currenttherapies for diabetesmellitus type 2. *AdvPhysiol Educ*; 36: 275-283.

(V)

- **Velho G, Froguel P.H, 1997.** Génétique du diabète de type 2. Médecine thérapeutique ; V.3  
hs.

- **Vozzo R, Baker B, Wittert G.A et al, 2002.** Glycemic, hormone, and appetite responses to  
monosaccharide ingestion in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, 51: 949-57.

(W)

- **Wu K.K, Huan Y, 2008.** Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current  
protocols in pharmacology*; 40: 5.47.1-5.47.14.

- **Whiting D.R, Guariguata L, Weil C, Shaw J, 2011.** IDF Diabetes Atlas : Global estimates  
of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* ; 94:  
311-321.

- **WHO.** Aide-mémoire N°312. Vol. 2012 (World Health Organization 2012).

- **WHO.** Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. 50  
(2006).

- **Wilkin TJ, 2001.** The accelerator hypothesis : weight gain as the missing link between type I  
and type II diabetes. *Diabetologia* ; 44 :914-22.

- **Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ et al, 2009** Analysis of islet inflammation in human  
type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* ; 155 :125-7.

- [[www.webcrawler.com/ Ads American Heritage Dictionary](http://www.webcrawler.com/Ads/AmericanHeritageDictionary)] (Consulté le 10/07/ 2017).

(Z)

- **Zhiria, Baudoux D, 2008.** Huiles essentielles chémotypées et leurs synergies, Luxembourg,  
Inspirdeveloppement S.A, 84p.

- **Zinman B, 1989.** The physiologic replacement of insulin. *N Engl J Med* ; 321 :363-70.

- **Ziyyat A, Legssyer H, Mekhfi H, Dassouli A, Serhouchni M, Benjelloun W, 1997.**  
Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *J. Ethnopharmacol.* 58: 45-  
54.

# **Annexes**

**Composition de l'aliment (EPE Groupe Avicole de l'Ouest) :** céréales, tourteaux de soja, calcaire, phosphate, sel, acides aminés, oligo-éléments, polyvitamines antioxydant, anticoccidien, facteur de croissance (antibiotiques).

**Tableau 1 :** l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 41 jours d'expérimentation.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par le pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Poids (g)	278,77±22,15	229,08±16,85	193,59±16,52	221,08±14,32	229,60±18,74

**Tableau 2 :** analyse des variables (test de Student) du tableau 1.

	(T) / (D)	(D)/ (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,0001 < 0.01	0,000 < 0.01	0,266 > 0.05	0,949 > 0.05

**Tableau 3 :** l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 3 semaines avant l'induction du diabète.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par le pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Poids (g)	263,25 ± 17,81	234,66±16,48	201,41±17,99	229,43 ± 9,94	241,88 ± 8,96

**Tableau 4** : analyse des variables (test de Student) du tableau 3.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,025 < 0.05	0,012 < 0.05	0,557 > 0.05	0,410 > 0.05

**Tableau 5** : l'évolution pondérale chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 3 semaines après l'induction du diabète.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Poids (g)	297,4 ± 7,93	222,39±14,71	184,2± 7,13	211,06±12,20	214,86±16,69

**Tableau 6** : analyse des variables (test de Student) du tableau 5.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,0001 <0.01	0,002 <0.01	0,270 > 0.05	0,518 > 0.05

**Tableau 7** : La solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), le pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) pendant 6 semaines.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Solution consommé (ml)	149 ± 28,97	283 ± 130,34	290,83±71,94	284,83±136,38	293,16±72,76

**Tableau 8** : analyse des variables (test de Student) du tableau 7.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,049 < 0.05	0,909 > 0.05	0,983 > 0.05	0,882 > 0.05

**Tableau 9** : La solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 3 semaines avant l'induction du diabète.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Solution consommé (ml)	171,33± 1,24	164,33± 2,62	228± 10,42	158,33± 19,15	235± 15,29

**Tableau 10** : analyse des variables (test de Student) du tableau 9.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,027 < 0.05	0,001 < 0.01	0,683 > 0.05	0,003 < 0.01

**Tableau 11** : La solution consommée chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 3 semaines après l'induction du diabète.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Solution consommé (ml)	126,66 ± 26,08	401,66±76,22	353,66±48,45	411,33 ± 69,48	351,33±59,89

**Tableau 12** : analyse des variables (test de Student) du tableau 11.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,008 < 0.01	0,494 > 0.05	0,901 > 0.05	0,503 > 0.05

**Tableau 13** : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 41 jours d'expérimentation.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Glycémie (g/l)	0,80 ± 0,11	2,69 ± 2,05	1,81 ± 1,46	2,45 ± 1,86	2,13 ± 1,52

**Tableau 14** : analyse des variables (test de Student) du tableau 13.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,009 < 0.01	0,281 > 0.05	0,787 > 0.05	0,495 > 0.05

**Tableau 15** : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 21 jours avant l'induction du diabète.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Glycémie (g/l)	0,89 ± 0,07	0,82 ± 0,08	0,89 ± 0,16	0,87 ± 0,10	0,82 ± 0,05

**Tableau 16** : Le taux de glucose chez les rats diabétiques (D), diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T) durant 21 jours après l'induction du diabète.

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Glycémie (g/l)	0,69 ± 0,05	4,93 ± 0,26	2,90 ± 1,56	4,35 ± 1,01	3,69 ± 0,79

**Tableau 17** : analyse des variables (test de Student) du tableau 16.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,0001 < 0.01	0,035 < 0.05	0,302 > 0.05	0,019 < 0.05

**Tableau 18** : Le taux de glucose après le sacrifice chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Glycémie (g/l)	2,87 ± 0,02	7,04 ± 0,80	2,93 ± 1,27	4,87 ± 0,34	4,11 ± 0,89

**Tableau 19** : analyse des variables (test de Student) du tableau 18.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,002 < 0.01	0,018 < 0.05	0,024 < 0.05	0,026 < 0.05

**Tableau 20** : Le taux de cholestérol total chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Cholestérol total (g/l)	0,43 ± 0,004	0,54 ± 0,10	0,54 ± 0,01	0,49 ± 0,04	0,51 ± 0,08

**Tableau 21** : analyse des variables (test de Student) du tableau 20.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,235 > 0.05	0,950 > 0.05	0,579 > 0.05	0,820 > 0.05

**Tableau 22** : Le taux des triglycérides chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
Triglycérides (g/l)	0,76 ± 0,02	0,68 ± 0,20	0,57 ± 0,02	0,52 ± 0,15	0,35 ± 0,20

**Tableau 23** : analyse des variables (test de Student) du tableau 22.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,607 > 0.05	0,481 > 0.05	0,434 > 0.05	0,179 > 0.05

**Tableau 24** : Le taux de créatinine chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
créatinine (mg/l)	9,10 ± 0,80	7,66 ± 0,39	7,19 ± 0,07	7,09 ± 0,24	6,51 ± 0,17

**Tableau 25** : analyse des variables (test de Student) du tableau 24.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,084 > 0.05	0,175 > 0.05	0,160 > 0.05	0,020 > 0.05

**Tableau 26** : TGO chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
TGO (UI/l)	228,45 ± 5,12	178,64±71,40	202,19±34,17	214,33 ± 75,22	279,25±97,76

**Tableau 27** : analyse des variables (test de Student) du tableau 26.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,381 > 0.05	0,696 > 0.05	0,652 > 0.05	0,305 > 0.05

**Tableau 28** : TGP chez les rats diabétiques (D), les diabétiques traités par le miel (DM), l'extrait de pollen (DP), le mixte (DMP) et les rats témoins (T).

	Témoins (T)	Diabétiques (D)	Diabétiques traités par le miel (DM)	Diabétiques traités par l'extrait de pollen (DP)	Diabétiques traités par le mixte (DMP)
TGP (UI/l)	72,38 ± 3,32	77,44 ± 29,25	81,88 ± 18,98	43,30 ± 21,12	96,80 ± 50,24

**Tableau 29** : analyse des variables (test de Student) du tableau 28.

	(T) / (D)	(D) / (DM)	D / (DP)	D / (DMP)
p-value (bilatérale)	0,820 > 0.05	0,866 > 0.05	0,252 > 0.05	0,662 > 0.05